

Henrique Miguel Peralta Araújo

**Mecanismos De Ação Do Placebo E Do Seu Efeito Na Dor**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022



Henrique Miguel Peralta Araújo

**Mecanismos De Ação Do Placebo E Do Seu Efeito Na Dor**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

## Mecanismos De Ação Do Placebo E Do Seu Efeito Na Dor

Atesto a originalidade do trabalho,

---

Henrique Miguel Peralta Araújo

Trabalho apresentado à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Doutora Carla Moutinho

Porto, 2022

## Resumo

O efeito placebo tem sido cada vez mais estudado e considerado como um fator importante para o sucesso de uma terapia. Considerado uma ferramenta a usar por uns e descartada por outros, o uso de placebos como tratamento tem recebido críticas por alguns profissionais de saúde, devido a não ser considerada por muitos uma opção ética de tratamento, uma vez que grande parte das vezes se “engana” o utente de modo a ele pensar que está a receber um tratamento com propriedades farmacoterapêuticas. No entanto, estudos realizados no âmbito de averiguar a eficácia de terapias placebo em patologias associadas com a dor revelaram uma enorme taxa de sucesso e diminuição dos sintomas, quando o tratamento é levado até ao fim e o protocolo é cumprido pelo utente e pelos profissionais envolvidos. Para além do efeito placebo, é importante ter em conta fenómenos como o efeito nocebo e o efeito lessebo, efeitos contrários ao efeito placebo que prejudicam o estado de saúde do paciente ou a eficácia de uma terapia. O principal mecanismo para haver efeito placebo, nocebo ou lessebo é a expectativa, criada não só pela interação entre o profissional de saúde e o paciente, mas também devido a preconceitos adquiridos pelo paciente não só através de experiências passadas, mas também devido à influência de familiares, amigos, estereótipos ou campanhas de *marketing*, todos dependentes da suscetibilidade de cada indivíduo. Passando o passo de criação de expectativa, é necessário compreender de que forma se vai retirar valor terapêutico do efeito placebo. Nesta dissertação, o foco centra-se na terapia da dor, onde o efeito placebo atua através de duas vias distintas: através da excitação de recetores opioides ou através da excitação de recetores canabinoides; já o efeito nocebo atua através da excitação de recetores de colecistocinina.

**Palavras-chave:** Placebo; Efeito Placebo; Mecanismo; Nocebo; Dor; Tratamento

**Abstract**

The placebo effect has been more studied recently and its importance as a valuable tool to the success of a therapy has been gaining recognition. Considered a usable tool by some and discarded by others, the use of placebos as a treatment has been receiving critics by some health practitioners, as it is not considered by many an ethical treatment option, due to the fact that in many instances you have to “trick” the patient so that he thinks that the drug administered has pharmacotherapeutic properties. However, studies developed with the goal to determine the efficacy of placebo therapies in pain related diseases show a considerable success rate and symptom reduction when the treatment is done until the end and the protocol is fulfilled by the diseased and involved professionals. Beyond the placebo effect, it is important to take into account phenomena like the nocebo effect and the lessebo effect, contrary effects to the placebo effect that harm the health state of the patient or the efficacy of a treatment. The core mechanism that triggers a placebo effect is expectancy, created not only by the interaction between the healthcare professional and the patient but also due to preconceptions acquired by the patient based on past experiences, family and friends’ influence, stereotypes or marketing campaigns, all dependent of the persons’ susceptibility. Moving past the creation of expectancy step, it’s necessary to comprehend in what way to get therapeutic effect from the placebo effect. In this paper, the main focus is in pain therapy, where the placebo effect acts via two different ways: by excitation of the opioid receptors or by excitation of the cannabinoid receptors; however, the nocebo effect acts by excitation of the cholecystokinin receptors.

**Keywords:** Placebo; Placebo Effect; Mechanism; Nocebo; Pain; Treatment

## **Agradecimentos**

Quero começar por agradecer à minha família, especialmente aos meus pais e avós, por todos os sacrifícios e esforços realizados ao longo da minha vida para eu poder ter todas as ferramentas necessárias ao meu desenvolvimento não só académico como pessoal.

Um agradecimento à minha namorada, Tatiana Soares Ribeiro, e à sua família, por todo o carinho, conforto e tempo de qualidade que me proporcionaram desde a primeira vez que me viram.

Obrigado sentido à minha professora do ensino primário, Prof. Maria Conceição Teixeira Oliveira, por ter sido a primeira pessoa a identificar e incentivar a minha paixão pela Ciência, acreditando em mim desde o início do meu percurso académico.

Obrigado à minha orientadora, Prof. Doutora Carla Moutinho, por ter aceite guiarme neste projeto, disponibilizando o seu tempo e conhecimento para me aconselhar.

Fico também grato a todos os membros envolvidos nas diversas instituições de ensino que frequentei, com um foco especial para o Colégio Liceal de Santa Maria de Lamas e a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, desde os meus colegas, aos docentes, contínuos, funcionários do bar e de limpeza, por me terem proporcionado plataformas onde pude adquirir conhecimento sempre em boas condições e rodeado de bons companheiros.

A todos vós, um enorme obrigado, este feito não teria sido possível sem vocês.

## Índice Geral

Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos .....	vii
Índice de Figuras .....	x
Índice de Tabelas .....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
I. Introdução.....	1
1.1 Motivação.....	4
1.2 Objetivos .....	5
1.3 Metodologia .....	5
II. Desenvolvimento .....	6
2.1. História do placebo .....	6
2.2. Efeito placebo <i>versus</i> efeito nocebo e outras variantes .....	7
2.3. Tipos de placebo .....	9
2.4. Fatores influenciadores do efeito placebo.....	12
i. Expectativa e o efeito placebo .....	16
ii. Influência do preço no efeito placebo.....	18
iii. Influência da faixa etária no efeito placebo .....	19
2.5. Efeito placebo no tratamento da dor .....	21
2.5.1. Efeito placebo e efeito nocebo na dor .....	28

2.6. Efeito placebo noutras patologias .....	30
2.7. Efeito placebo e nocebo no contexto desportivo .....	31
2.8. Papel do farmacêutico no efeito placebo .....	35
III. Conclusão .....	36
IV. Referências bibliográficas .....	38

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Mecanismos psico-neuro-endócrino-imunológicos do efeito placebo. Adaptado de Ortega <i>et al.</i> , 2022.....	2
<b>Figura 2.</b> Capa do livro "Attempts to revive ancient medical doctrines: I. Of waters in general" (1963) onde foi utilizado o termo placebo em contexto médico pela primeira vez. Retirado de Jütte, 2013 .....	6
<b>Figura 3.</b> Média dos resultados na EVA para ambos os braços utilizando o (A) paradigma baseado na expectativa e (B) paradigma de condicionamento. $d = d$ de Cohen. Adaptado de Gniß <i>et al.</i> , 2020 .....	15
<b>Figura 4.</b> Resultados comparativos do efeito analgésico de cremes placebo com efeito analgésico entre operador "mãe" e operador "médico". n.s. = Não significativo. Adaptado de Gniß <i>et al.</i> , 2020 .....	16
<b>Figura 5.</b> Fatores potenciadores da expectativa terapêutica e potencialização da cascata endógena de opioides e não-opioides. Adaptado de Klinger <i>et al.</i> 2018.....	18
<b>Figura 6.</b> Influência do efeito placebo do creme "NODOLOR" na analgesia da dor em diferentes faixas etárias. Adaptado de Gniß <i>et al.</i> , 2020. ....	20
<b>Figura 7.</b> Influência do efeito placebo do creme "ENALICIN" na analgesia da dor em diferentes faixas etárias. Adaptado de Gniß <i>et al.</i> , 2020. ....	20
<b>Figura 8.</b> Esquema indicativo das diferentes zonas utilizadas na realização dos testes e respectivas calibrações. Adaptado de Weng <i>et al.</i> , 2022 .....	26
<b>Figura 9.</b> Proporção do efeito contextual no tratamento da dor derivada de osteoartrite. AIAH= Administração Intra-articular de Ácido Hialurónico; TCEM = Terapia de Campo Eletro-Magnético; ACI = Administração de Corticosteroide Intra-articular; GS + CI = Glucosamina + Condroitina. Adaptado de Zhang <i>et al.</i> , 2019 .....	27
<b>Figura 10.</b> Gráfico representativo do "paradoxo da eficácia". Adaptado de Zhang <i>et al.</i> , 2019 .....	28

<b>Figura 11.</b> Figura representativa dos diferentes mecanismos placebo e zonas cerebrais afetadas. Adaptado de Benedetti <i>et al.</i> , 2019 .....	29
<b>Figura 12.</b> Registos da dor nos pacientes tratados com um gel de diclofenac a 1% e uma preparação placebo de gelatina de petróleo. Adaptado de Salvatierra, 2021 .....	33
<b>Figura 13.</b> Estrutura conceptual dos benefícios do efeito placebo no exercício. Adaptado de Qiu <i>et al.</i> , 2022 .....	34

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Patologias onde o efeito placebo foi reportado. Adaptado de Pardo-Cabello <i>et al.</i> , 2022 .....	4
<b>Tabela 2.</b> Definições dos modos de ação referidos no estudo “Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians”. Adaptado de Fassler <i>et al.</i> 2011 .....	10
<b>Tabela 3.</b> Dados referentes à pergunta: "Pensa que as queixas físicas podem melhorar apenas pelo paciente acreditar na eficácia do tratamento?". Adaptado de Fassler <i>et al.</i> 2011 .....	11
<b>Tabela 4.</b> Resumo dos testes realizados em prol do estudo da eficácia do aspeto de medicamentos no combate a enxaquecas. Adaptado de Wan <i>et al.</i> , 2015 .....	14
<b>Tabela 5.</b> Dados relativos à tolerância à dor utilizando medicamentos opioides e não-opioides. Adaptado de Benedetti <i>et al.</i> , 2011 .....	24
<b>Tabela 6.</b> Aplicação clínica de fatores contextuais, como via de manipular os efeitos placebo e nocebo no atendimento. Adaptado de Rossettini <i>et al.</i> , 2020 .....	35

## **Lista de Abreviaturas**

ACI – Administração de Corticosteroide Intra-articular

AIAH – Administração Intra-articular de Ácido Hialurônico

AINE – Anti-Inflamatório Não Esteroide

CCK – Colecistocinina, do inglês *cholecystokinin*

CN – Condicionamento Não-opioide

CO – Condicionamento Opioide

EVA – Escala Visual Analógica

GS + CI – Glucosamina + Condroitina

HN – História Natural

RO – Rimonabanto Oculto

SCI – Síndrome do Cólon Irritável

SNC – Sistema Nervoso Central

TCEM – Terapia de Campo Eletromagnético

TENS – Neuroestimulação Elétrica Transcutânea, do inglês *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*

## I. Introdução

Nos últimos tempos, devido não só ao desenvolvimento tecnológico, mas também à evolução da sociedade, o conhecimento está cada vez mais próximo daquilo que é a verdade científica. Conseqüentemente, aliando os progressos científicos e tecnológicos, foi possível melhorar drasticamente a facilidade e precisão com que se consegue obter informação nos dias correntes. Esta enchente de informação leva a que o cidadão comum tenha ao seu dispor acesso às mesmas fontes científicas que os cientistas mais graduados; no entanto essa informação não é assim tão fácil de processar, levando a equívocos por parte da população geral. Cabe então aos profissionais de saúde dominar e aplicar o seu conhecimento de modo a proporcionar o melhor tratamento possível aos seus pacientes, através de aprendizagem contínua e mudança de técnicas de trabalho ou métodos de comunicação. Recentemente, a existência do efeito placebo tem vindo a ser reconhecida pela comunidade, dando assim aos mais diversos profissionais de saúde um novo desafio de compreender como este funciona e como poderão tomar partido dele na realização das suas atividades profissionais (Ortiz *et al.*, 2016).

Considerados por alguns como um tratamento falso, os tratamentos placebo sempre tiveram como objetivo gratificar o doente. Já nos tempos dos Egípcios se recorria a este recurso, tratando doenças com bálsamos de sangue de lagarto, estrume de crocodilo ou dentes de porco. Na era industrial, os Europeus faziam também tratamentos igualmente bizarros, nomeadamente recorrendo a piolhos da madeira, restos de múmia em pó ou à saliva de um homem em jejum. Atualmente, e a título exemplificativo, muitos desportistas famosos usam dispositivos sem qualquer efeito terapêutico (pulseiras energéticas, colares com energia espiritual, fita cinesiológica) com o objetivo de aumentar a sua *performance* desportiva. O efeito placebo é assim um puzzle fascinante para os mais diversos cientistas, os quais procuram descobrir com cada vez mais exatidão os mecanismos que conduzem ao resultado terapêutico deste fenómeno (Geuter *et al.*, 2017).

Hipotisa-se que o efeito placebo seja causado por mudanças psicológicas, neurológicas, imunes e endócrinas (Figura 1). Na base das mudanças psicológicas estão as expectativas do paciente, influenciadas pelos mais diversos fatores possíveis, sendo que o condicionamento do paciente potencia o efeito placebo. Graças aos avanços tecnológicos na área dos estudos através de neuroimagens, foi possível identificar as zonas cerebrais envolvidas no efeito placebo, especialmente na terapia da dor, onde se

observaram mudanças na atividade do hipotálamo, amígdalas cerebrais e núcleos talâmicos. Estas descobertas permitiram testar hipóteses quanto a mudanças neurológicas, através da administração de diversos inibidores de recetores cerebrais, observando-se a envolvimento de recetores opioides, canabinoides e dopaminérgicos neste fenómeno. Há também alterações no sistema imunitário, sendo reportadas variações nos níveis sanguíneos de várias citocinas, após administração de placebos, influenciando assim a inflamação, mas apenas quando houve um condicionamento anterior. Mudanças endócrinas centram-se principalmente em flutuações nos níveis de cortisol, corticosterona e insulina, havendo alguns estudos que fazem observações a outras hormonas como a testosterona, a melatonina e a luteinizante (Ortega *et al.*, 2022).

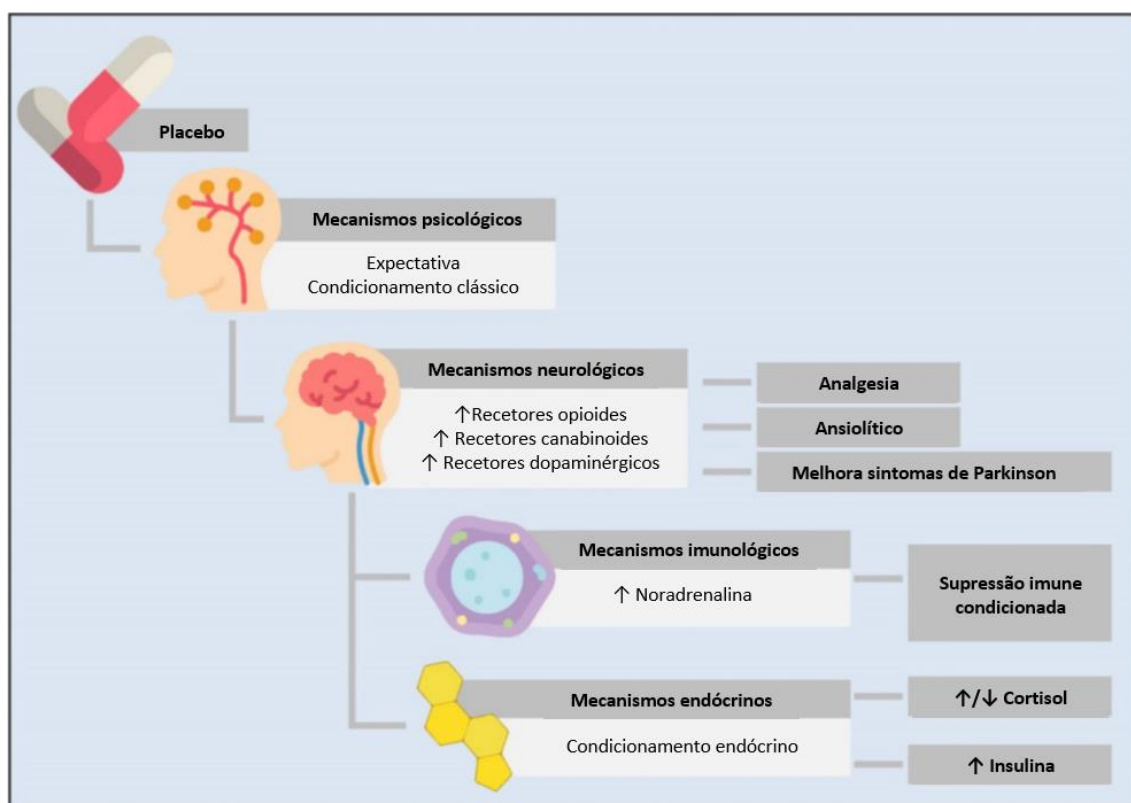


Figura 1. Mecanismos psico-neuro-endócrino-imunológicos do efeito placebo. Adaptado de Ortega *et al.*, 2022

O tratamento da dor é então uma matéria alvo para os tratamentos placebo, devido à influência dos mecanismos acima referidos na sua modulação. A dor deve ser categorizada, não só com base no seu mecanismo patofisiológico, mas também tendo em conta a sua duração, etiologia e localização anatómica. Quanto ao mecanismo, a dor pode ser classificada como nociceptiva (causada pela estimulação de nociceptores) ou neuropática (causada por danos a células nervosas), havendo a possibilidade de se sentir dor mista quando há uma combinação destes dois tipos de dor. Em relação à sua duração,

uma dor pode ser aguda (repentina, aparece imediatamente após uma lesão), crónica (duração superior a 3 meses), recorrente (dor intermitente que persiste num longo período de tempo, podendo o paciente não ter qualquer tipo de dor entre os episódios), dor *breakthrough* (exacerbação de uma dor pré-existente) ou dor relativa ao fim de uso de um tratamento (quando a concentração plasmática do agente analgésico baixa para níveis inferiores aos terapêuticos). Etiologicamente, a dor pode ser maligna (associada a um cancro ou induzida pelo tratamento do mesmo) ou não-maligna. Em termos de anatomia a dor é classificada com base na zona ou órgão onde esta está localizada (por exemplo, dor lombar, dor de cabeça, dor nas pernas). É fundamental caracterizar bem a dor de modo a proceder a um tratamento eficaz (Abd-Elseyed *et al.*, 2019).

Apesar do efeito placebo ter sido mais estudado no tratamento da dor, existe um leque diverso de aplicações clínicas do efeito placebo. Estudos nas áreas da cardiologia, pneumologia, ginecologia, dermatologia, gastroenterologia, entre outras, revelaram eficácia de tratamentos com recursos a placebos nas mais diversas patologias. De seguida, apresenta-se uma tabela descritiva de algumas das patologias onde se reportou a influência significativa do efeito placebo (Tabela 1) (Pardo-Cabello *et al.*, 2022).

*Tabela 1. Patologias onde o efeito placebo foi reportado. Adaptado de Pardo-Cabello et al., 2022*

<b>Área Clínica</b>	<b>Patologia</b>
Cardiologia	- Hipertensão - Insuficiência cardíaca - Mortalidade cardiovascular
Dermatologia	- Prurido crónico (causado por dermatite atópica, psoríase, urticária crónica idiopática) - Dermatite atópica
Gastroenterologia	- Síndrome do Cólon Irritável - Colite ulcerativa - Refluxo gastroesofágico
Ginecologia	- Calores pós-menopausa
Pneumologia	- Asma - Tosse
Urologia	- Sintomas na parte inferior do trato urinário (incluindo incontinência, bexiga hiperativa, hiperplasia benigna da próstata) - Disfunção erétil
Outras	- Fibromialgia - Enxaquecas - Insónias - Depressão e ansiedade - Dor

### 1.1 Motivação

Esta tese foi desenvolvida com o intuito de alargar os conhecimentos científicos acerca de terapêuticas não convencionais de quem a lê, em específico sobre o efeito placebo. Este tema é cada vez mais relevante para todos os profissionais de saúde, de modo não só a melhorarem a extensão do seu conhecimento terapêutico, como também para aperfeiçoarem as suas interações com os utentes, com a finalidade de aumentar a adesão e o sucesso da terapêutica de cada um.

## 1.2 Objetivos

Esta dissertação tem o objetivo de expandir o conhecimento científico sobre o efeito placebo, as suas variantes e mecanismos de ação em diversas patologias, mais concretamente no tratamento da dor. Visa estudar tópicos como a contextualização do efeito placebo, os seus tipos, efeitos adversos associados ao mesmo, mecanismos de indução de resposta placebo, fatores extrínsecos e intrínsecos que influenciam a sua eficácia, contributo para a terapia na prática clínica, mecanismos para a terapia da dor, vertente ética do uso de placebos, viabilidade noutras patologias para além da dor, entre outros.

## 1.3 Metodologia

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa apropriado à atualização do conhecimento sobre o tema proposto. Procedeu-se à revisão da literatura, mediante a pesquisa e levantamento de artigos das bases de dados PubMed, Science Direct e b-On considerando o período entre 2012 e 2022. Entretanto, foram utilizadas publicações de anos anteriores, caso se mostrassem relevantes. Os termos de pesquisa utilizados foram “Efeito placebo”, “placebo”, “mecanismos”, “nocebo”, “dor”, “tratamento”. Os critérios de inclusão foram: (a) presença dos termos utilizados no título ou no resumo; (b) artigos publicados na língua inglesa ou portuguesa. Os critérios de exclusão foram: (a) duplicidade de artigos; (b) artigos não direcionados ao tema proposto; (c) artigos em línguas que não as referidas; (d) artigos com textos não disponibilizados na íntegra; (e) dissertações e teses. Assim sendo, realizou-se uma revisão da literatura recorrendo a 42 artigos. Além disso, outras 3 referências bibliográficas foram incluídas na fundamentação teórica, sendo necessárias aos conceitos primordiais do tema. Foram então utilizados livros, *guidelines* e artigos anteriores a 2012. Desta forma, totalizaram-se 45 referências bibliográficas aquando da redação deste trabalho de dissertação.

## II. Desenvolvimento

### 2.1. História do placebo

Acredita-se que o termo “placebo” foi introduzido na gramática médica pelo médico e farmacologista escocês William Cullen (1710 - 1790) em 1772. No entanto, é importante creditar outro clínico, um inglês chamado Alexander Sutherland (<1730 - >1773) que utilizou o vocábulo como forma de ridiculizar um médico no seu livro *Attempts to revive ancient medical doctrines: I. Of waters in general* (1963), chamando-o de “Placebo”. Nove anos depois, William Cullen usou o termo num contexto clínico pela primeira vez no seu livro *Clinical Lectures* (1972) ao descrever um caso em que administrou pó de mostarda a um paciente, sem estar convicto do seu efeito terapêutico, como cura para uma gripe (Jütte, 2013).

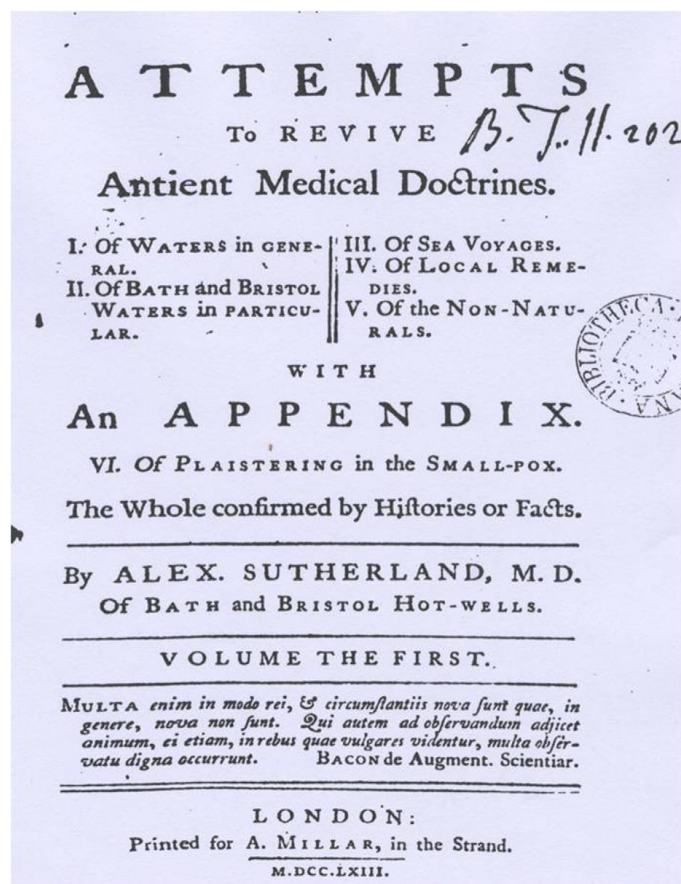


Figura 2. Capa do livro "Attempts to revive ancient medical doctrines: I. Of waters in general" (1963) onde foi utilizado o termo placebo em contexto médico pela primeira vez. Retirado de Jütte, 2013

O termo latino placebo é a conjugação do verbo *placere* (traduzido em português para agradar) no futuro na 1ª pessoa do singular, sendo que placebo = eu agradarei. A palavra permaneceu intacta ao longo dos tempos, apenas mudando de ser classificado como um verbo para um substantivo.

No entanto, o termo nem sempre teve o mesmo sentido, uma vez que só adquiriu significado médico no século passado. Na Bíblia, a palavra é usada com o intuito de agradar a vontade do Senhor, passando depois a ser usado como uma demonstração de cortesia. Posteriormente, adquiriu uma conotação negativa de falso elogio e complacência. Apenas por volta do século XIX o termo placebo adquiriu significado médico, evoluindo para o que hoje lhe conferimos (Asmar, 2002).

Primeiramente, placebo foi referido como um *“epíteto conferido a toda a terapêutica cujo objetivo é mais orientado para agradar ao doente do que para lhe proporcionar um benefício”* (Hooper, 1843). A definição da palavra só foi alterada em 1956 no *New Gould Medical Dictionary*, onde foi definida como *“um medicamento sem efeito farmacológico, administrado para agradar e apaziguar o paciente”* (Asmar, 2002).

Atualmente, placebo é definido como uma substância sem propriedades farmacológicas para um determinado problema, utilizada para apaziguar um paciente ou para testar parâmetros farmacológicos de outras substâncias em ensaios clínicos. Quando há um efeito terapêutico consequente da administração de um fármaco sem atividade farmacológica (placebo), considera-se isso o “efeito placebo” (Finniss, 2018).

## 2.2. Efeito placebo *versus* efeito nocebo e outras variantes

O efeito terapêutico observado após tratamento com um placebo é denominado de “efeito placebo”, tal como referido anteriormente. Este é então definido como o “efeito benéfico observado consequente da expectativa do paciente num derivado tratamento em vez da ação farmacológica do tratamento em si” (“The American Heritage® Dictionary of the English Language”, 2007).

Admitindo a existência do efeito placebo é também obrigatório ter em conta fenómenos da mesma natureza que prejudicam a qualidade de vida do paciente, sendo estes fenómenos o “efeito nocebo” e o “efeito lessebo”.

Efeito nocebo consiste na degradação ou agravamento do estado de saúde do paciente quando administrado um tratamento com uma substância inerte (Požgain *et al.*, 2014). Assim, pode classificar-se o efeito nocebo como o contrário do efeito placebo, em que a disparidade entre os dois é o resultado do tratamento.

Com o uso generalizado de placebos em grupos controlo em ensaios clínicos, deve-se ter em conta a possibilidade de haver um efeito nocebo. De facto, quando é realizada uma meta-análise de estudos clínicos randomizados, observa-se que em grande parte desses ensaios existem efeitos adversos associados a tratamentos com placebos. Uma vez que esses efeitos adversos são semelhantes aos efeitos adversos do tratamento ativo, é possível inferir que há uma influência de efeito nocebo nestes ensaios. Note-se que é difícil definir estes efeitos em populações clínicas, uma vez que estes efeitos adversos podem também ser atribuídos à intervenção utilizada ou a uma manifestação da doença em si. Assim, é possível concluir que, em ensaios clínicos, é possível que ocorram efeitos nocebo associados quando os efeitos adversos do placebo mimetizam os efeitos adversos do tratamento ativo (Rojas-Mirquez *et al.*, 2014).

Os principais efeitos secundários associados ao efeito nocebo na prática clínica variam de acordo com a patologia a tratar e terapia a adotar, sendo estes inespecíficos. Quando o foco do tratamento é a dor, efeitos nocebo tendem a provocar hiperalgesia, consequência de sugestões e processos de instrução associados a expectativas negativas. Se um indivíduo tiver tido experiências passadas desagradáveis com um determinado tratamento, irá despoletar um medo relacionado com a dor, como resposta a sugestões preditivas de dor (Elsenbruch *et al.*, 2018). Se o tratamento se focar no uso de psicotrópicos, são de esperar reações adversas como xerostomia, sonolência, obstipação ou problemas na atividade sexual (Amanzio, 2015). Já no foro da psicoterapia, efeitos nocebo tendem a incidir sobre um aumento da ansiedade, mau humor, catastrofização e neuroticismo. Mesmo quando se tenta menosprezar os efeitos adversos, não há uma diminuição na ocorrência de reações adversas, sendo apenas apresentado sucesso quando há uma explicação e sensibilização clara do conceito de efeito nocebo (Weimer *et al.*, 2020).

Para além dos efeitos nocebo e placebo, existe também o efeito lessebo, um conceito mais recente que se baseia na redução do efeito terapêutico de um tratamento experimental devido à possibilidade de este se tratar de um placebo (Mestre, 2020). Este

efeito acontece quando é administrado ao paciente um medicamento com princípio ativo, mas o paciente pensa que lhe foi administrado um placebo, havendo uma redução do efeito terapêutico observado *versus* o efeito terapêutico esperado.

### 2.3. Tipos de placebo

É importante fazer a distinção entre os diferentes tipos de placebo de modo a perceber os seus mecanismos e vantagens/desvantagens.

O tipo de placebo mais utilizado em ensaios clínicos é o placebo puro ou placebo verdadeiro. Este tipo de medicamento utiliza uma substância desprovida de qualquer tipo de ação farmacológica, não contendo assim nenhum composto ativo (Fent *et al.*, 2011).

Outro tipo de placebo são os placebos impuros. Estes são compostos por substâncias não inertes que podem ter atividade farmacológica, mas esta não visa tratar a patologia em questão (Fent *et al.*, 2011).

Assim, pode-se considerar como placebos puros substâncias como açúcar ou lactose, por exemplo, e como placebos impuros substâncias como vitaminas, preparações herbais ou até mesmo antibióticos quando utilizados em infeções virais (uma vez que são desprovidos de ação farmacológica para tratar a patologia).

Em 2009, foi feito na Suíça um questionário a pacientes e médicos de medicina geral acerca da sua opinião quanto à utilização de placebos na prática clínica. Neste estudo foi feita a diferenciação entre placebos puros e placebos impuros, havendo diferenças de opiniões quanto a cada tipo de placebo. Neste inquérito, os participantes responderam a 13 questões referentes à prática clínica e a uma secção referente a dados demográficos, com a definição de dois tipos de ação no topo do documento (Tabela 2). Foram distribuídos 477 questionários a pacientes e 292 questionários a médicos de medicina geral. Entre os pacientes houve uma taxa de resposta de 87% (414 respondidos) e de 79% entre os médicos (232 respondidos). Uma das perguntas colocadas pedia para os pacientes explicarem o termo “placebo”. Nesta pergunta, 63% responderam de maneira acertada, 0,5% responderam de maneira errada, 36,5% revelaram não saber explicar o termo e 0,5% não responderam à questão. Entre aqueles que souberam explicar o termo, 24% consideram o termo como positivo, 63% como neutro e 10% como negativo (3% não

tiveram opinião). A mesma questão foi feita aos médicos, à qual 30% consideram o termo como positivo, 58% como neutro e 13% como negativo. Em termos de eficácia de tratamentos placebo, tanto pacientes como médicos concordam que queixas do foro físico podem melhorar apenas por acreditar na eficácia da terapia (Tabela 3). Em termos de diferenciação do tipo de placebo, 54% dos pacientes revelaram ficar desapontados com os seus médicos quando descobriram que foram tratados com um placebo puro, mas esse valor diminui para 44% se se tratar de um placebo impuro. Na prática clínica, 90% dos médicos revelaram já ter usado um placebo impuro para tratar pacientes (31% várias vezes, 59% raramente), enquanto que apenas 10% responderam não ter usado um placebo impuro para tratar pacientes. No entanto, os valores variam significativamente quando o médico se trata a si mesmo, onde apenas 45% usou um placebo impuro para se automedicar (Fassler *et al.*, 2011).

**Tabela 2.** Definições dos modos de ação referidos no estudo “Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians”. Adaptado de Fassler *et al.* 2011

Tipo de ação	Definição segundo os autores
Ação Farmacológica	Interação entre componentes no corpo através das suas vias bioquímicas. Por exemplo, indivíduos com diabetes injetam insulina para regular os seus níveis de glucose no sangue
Ação não-específica	Também conhecida como o efeito placebo. Neste caso, a atenção carinhosa do médico, o desejo do paciente recuperar, e/ou a associação das circunstâncias da terapia causam com que o paciente melhore
Psicoterapias são excluídas destas definições devido a não poderem ser categorizadas em nenhuma das ações.	

**Tabela 3.** Dados referentes à pergunta: "Pensa que as queixas físicas podem melhorar apenas pelo paciente acreditar na eficácia do tratamento?". Adaptado de Fassler et al. 2011

<b>Resposta</b>	<b>Pacientes, n (%)</b>	<b>Médicos, n (%)</b>
Sim	358 (87)	225 (97)
Frequentemente	321 (56)	178 (77)
Raramente	127 (31)	47 (20)
Não	34 (8)	4 (2)
Não sei	21 (5)	2 (1)

Os médicos estavam mais convencidos da eficácia clínica de intervenções placebo do que os pacientes. Pacientes: n = 413; Médicos: n = 231.

A definição de “placebo impuro” causa uma divergência de opiniões entre os profissionais de saúde. Alguns médicos classificam o vocábulo como desnecessário, inútil e até mesmo prejudicial. Estas críticas baseiam-se não só no facto de a palavra “placebo” estar associada a uma substância sem qualquer efeito terapêutico (um placebo puro) na linguagem comum, mas também devido ao termo não estar explicitamente definido, deixando espaço para substâncias serem erradamente classificadas como placebos impuros. Alguns exemplos são medicamentos sedativos, pastilhas de menta quando usadas em para alívio de faringites, antibióticos em infeções virais, vitaminas sem ação específica, entre outros. Alguns profissionais afirmam que o termo pode ser prejudicial devido à ambiguidade do mesmo, o que leva a duplicidade de pensamento e interpretação não só por parte do público geral como também dos próprios profissionais de saúde, aumentando a possibilidade de haver um enfraquecimento da relação médico - paciente, uma vez que os pacientes geralmente demonstram emoções negativas quanto ao termo “placebo” devido a estas substâncias serem descritas como “um embuste” ou “fictícias”. (Louhiala *et al.*, 2015)

Um inquérito, com o objetivo de analisar a opinião da população quanto ao uso de placebos, foi realizado, por Ortiz e colaboradores, por via telefónica, contando com contribuições de 853 indivíduos entre os 18 e os 75 anos de idade. Neste estudo, foram

apresentados vários cenários envolvendo o uso de placebos aos inquiridos e pedida a sua opinião quanto a diversas questões éticas. Observou-se que o benefício potencial e a falta de prejuízo são as justificações mais comuns para fundamentar a aceitação do uso de placebos. As críticas quanto a este tema baseiam-se na obrigação de o médico manter a honestidade na sua atividade profissional, devendo revelar que está a recorrer ao uso de placebos, quando perguntado diretamente pelo paciente. Os participantes apresentaram preocupação que a revelação da natureza do tratamento diminuísse o seu efeito terapêutico. Um fator diferencial entre a amostra foi o seu nível de educação, sendo que indivíduos com um maior grau educacional demonstraram-se mais recetivos a tratamentos placebo (Ortiz *et al.*, 2016).

É assim de extrema importância formalizar e padronizar as diferentes definições e tipos de placebo, de modo não só a eliminar divergências na comunidade científica, como também apagar a ideia presente na mente dos utentes de que um placebo é uma forma de tratamento inferior. Deste modo, a confiança entre médico - utente pode ser preservada e a comunidade científica pode ser unificada sem haver conflitos de opiniões.

#### 2.4. Fatores influenciadores do efeito placebo

O efeito placebo tem vários fatores determinantes para a sua eficácia, tais como a personalidade do utente, a confiança no profissional de saúde, a confiança no tratamento, o tipo de efeito placebo, o tipo de patologia e os fatores genéticos.

Em termos de personalidade, utentes que respondem a placebo com fim analgésico tendem a ser pessoas mais faladoras, religiosas, ansiosas, egocêntricas e descrevem as suas visitas hospitalares como “maravilhosas”, enquanto que utentes que não respondem a placebo tendem a ter um maior controlo emocional, a ser reservadas e comentam as suas visitas hospitalares como “pouco confortáveis”. Em termos genéticos, a densidade de massa cinzenta, por exemplo, foi determinada como um fator influenciador correlacionado com o efeito placebo. Quanto ao tipo de patologia, o efeito placebo está mais estudado no tratamento da dor, síndrome do cólon irritável (SCI), ansiedade (com uma grande resposta a tratamentos placebo em ataques de pânico, mas nenhuma, ou quase nenhuma, resposta a tratamentos placebo em transtornos obsessivo-compulsivos) e

depressão; no entanto nesta última doença ainda não foi possível validar a eficácia do efeito placebo (Holmes *et al.*, 2016).

A cor e forma de um medicamento podem influenciar a eficácia de um medicamento no tratamento de diversas patologias. Em 1984, Sally e Buckalew pediram a vinte participantes com idades compreendidas entre os 20 e os 30 anos para avaliarem a eficácia de sete cápsulas com cores diferentes (preto, vermelho, amarelo, verde, azul, laranja e branco) numa escala de 1 a 7 sendo 1 a cápsula mais eficaz e 7 a menos eficaz, sem qualquer relação com nenhuma patologia específica. Neste questionário, a cores vermelho e preto estiveram associadas às cápsulas com uma maior eficácia (média de 2,3 e 2,9 respetivamente) enquanto que as cápsulas brancas foram classificadas como as menos eficazes (média de 5,3). As restantes cores (amarelo, verde, azul e laranja) foram classificadas como moderadamente eficazes (médias compreendidas entre 4,2 e 4,6) (Meissner *et al.*, 2018).

Em 2015, Wan e colaboradores usaram um inquérito realizado online para avaliar não só a influência da cor, mas também o efeito da forma na eficácia de um medicamento. O teste dispunha de medicamentos com sete cores (vermelho, azul, verde, rosa, amarelo, laranja, branco) e três formas (redondo, oval, diamante) diferentes (resultando em 21 opções diferentes). Neste questionário os participantes tinham de colocar as diferentes opções numa caixa virtual em que o eixo das abcissas servia de escala visual analógica (EVA) (escala crescente de eficácia da esquerda para a direita), com base na qual achavam mais eficaz no tratamento de enxaquecas. Numa primeira fase do inquérito foram questionados 97 participantes, com resultados que indicam uma maior eficácia significativa nos comprimidos de cor branca, enquanto que os comprimidos de cor verde-claro foram os classificados como menos eficazes. Em termos da forma dos comprimidos, foi revelado que os pacientes preferem formas mais arredondadas em vez de formas mais angulares. Os resultados estão apresentados na Tabela 4 (Wan *et al.*, 2015).

*Tabela 4. Resumo dos testes realizados em prol do estudo da eficácia do aspeto de medicamentos no combate a enxaquecas. Adaptado de Wan et al., 2015*

<b>Parâmetro</b>	<b>População</b>	<b>Cor</b>	<b>Forma</b>
Eficácia a combater enxaquecas	Chinesa	Vermelho = Rosa = Laranja < Amarelo < Branco; Azul < Branco; Verde < Laranja	Oval < Diamante < Redondo
	Colombiana	Verde = Rosa < Vermelho = Amarelo < Branco; Rosa < Laranja < Branco	Oval < Diamante < Redondo
	Norte-Americana	Vermelho = Verde = Azul = Laranja = Rosa = Amarelo < Branco	Oval < Diamante < Redondo

Noutro estudo, foram analisados não só parâmetros referentes à confiança no profissional de saúde, bem como ao tipo de paradigma (baseado na expectativa ou em condicionamento clássico) com que se realizou o procedimento. Para este ensaio foram feitos grupos de faixas etárias diferentes (6-9 anos; 10-13 anos; 14-17 anos) às quais se administrou um creme placebo com intuito de ter ação analgésica num antebraço e um creme controlo no outro. No entanto, foram analisadas duas variáveis adicionais: a influência do operador que administra o creme e o método de indução do tratamento. Para estudar a influência do operador, as crianças foram divididas aleatoriamente em grupos em que o creme foi administrado pelas mães ou por um médico. Para testar o efeito do método de indução do placebo foram administrados dois cremes placebo correspondentes a dois modelos diferentes: “NODOLOR” para representar o paradigma baseado na expectativa e “ELANICIN” para representar o paradigma de condicionamento clássico. No paradigma baseado na expectativa, o creme “NODOLOR” foi apresentado ao utente como um creme com elevado poder analgésico, enquanto que o creme controlo foi apresentado como não tendo qualquer tipo de efeito. Para além disso, ao aplicar o creme “NODOLOR” foram ditas expressões sugestivas do seu efeito (por exemplo: “Talvez já estejas a sentir o teu braço dormente ou frio. Por vezes pode causar algum formigueiro. Alguns participantes só sentem o efeito após a dor ser estimulada. No entanto, a dor será

menor neste braço em que apliquei o creme “NODOLOR”!). No paradigma de condicionamento clássico apenas foi referido que em um dos antebraços seria aplicado um creme analgésico e no outro um creme sem efeito analgésico. Os cremes foram condicionados em tubos idênticos de cor branca e não foi referido em que antebraço se aplicou cada um dos cremes. No fim do ensaio clínico, foi possível observar que há um maior efeito placebo quando é utilizado o modelo do paradigma baseado na expectativa (Figura 3). Quanto à influência do operador, houve um maior efeito analgésico quando o creme foi aplicado pela mãe na faixa etária dos 6 aos 9 anos de idade, invertendo na faixa etária dos 14 aos 17 anos de idade (Figura 4) (Gniß *et al.*, 2020).

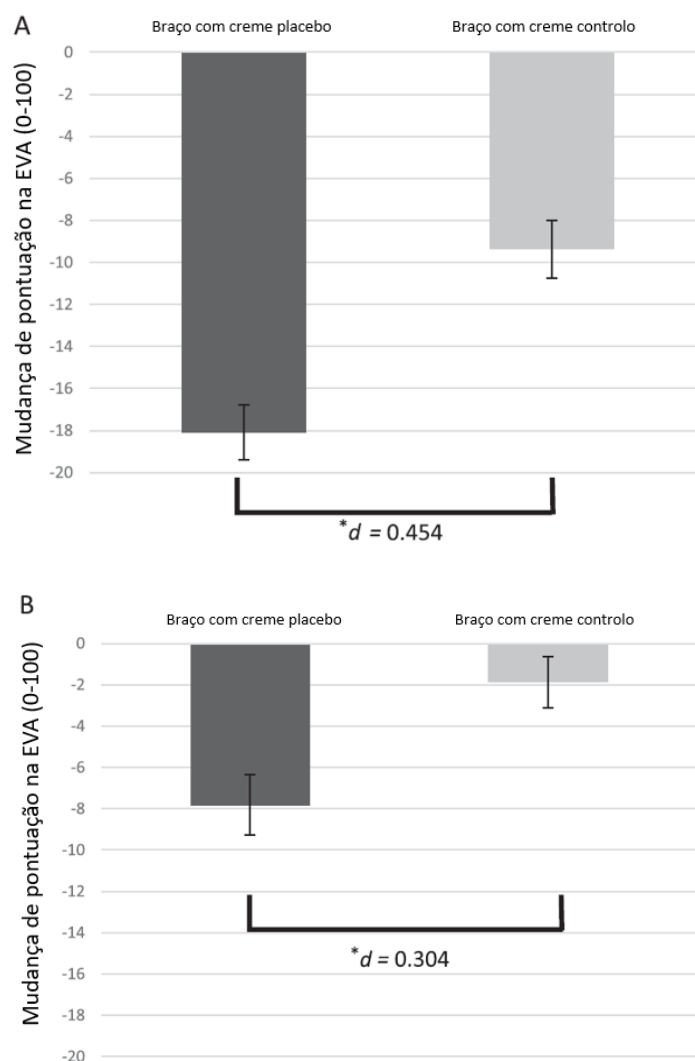
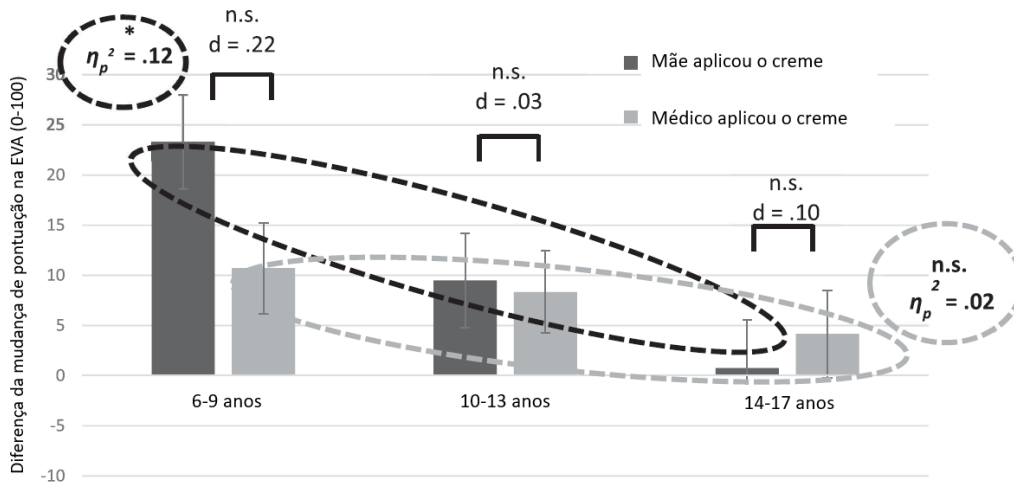


Figura 3. Média dos resultados na EVA para ambos os braços utilizando o (A) paradigma baseado na expectativa e (B) paradigma de condicionamento.  $d = d$  de Cohen. Adaptado de Gniß *et al.*, 2020

## Mecanismos De Ação Do Placebo E Do Seu Efeito Na Dor



**Figura 4.** Resultados comparativos do efeito analgésico de cremes placebo com efeito analgésico entre operador "mãe" e operador "médico". n.s. = Não significativo. Adaptado de Gniß et al., 2020

Assim, é possível concluir que existem vários fatores que influenciam o efeito placebo, sendo que os mais notórios e mais significativos são maioritariamente dependentes da apresentação e credibilidade do procedimento, da confiança no operador e do tipo de personalidade do utente. É assim fundamental para o profissional de saúde conseguir adaptar-se aos diferentes tipos de utente com que se depara, de modo a potenciar a eficácia e viabilidade das terapêuticas usadas.

### i. Expectativa e o efeito placebo

Como já referido anteriormente, a expectativa é um dos fatores mais importantes na eficácia de um tratamento recorrendo a placebos.

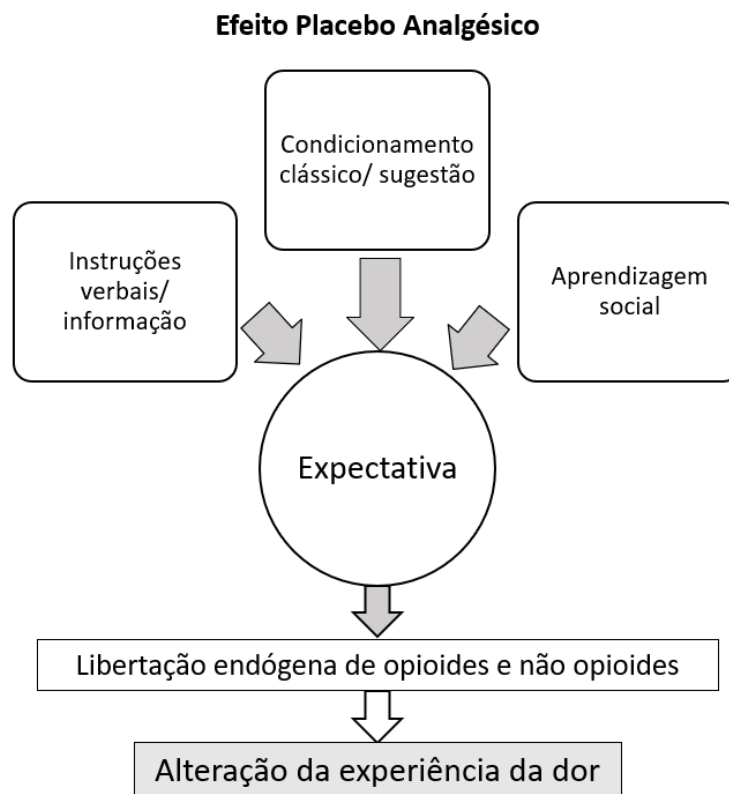
Em 2015 foi publicado no *Rhode Island Medical Journal* um artigo que tem como objetivo clarificar os mecanismos psicológicos e fisiológicos envolvidos no processo de expectativa. Embora não seja possível explicar como é que um pensamento positivo acerca de um tratamento é convertido no alívio de sintomas da patologia, pode-se correlacionar alguns dos processos que contribuem para esse alívio. Primeiramente, deve-se tentar responder à seguinte questão: Que tipo de experiências passadas e informação transmitida moldam os efeitos da expectativa? Esta vem de várias fontes, sendo influenciada não só pelo indivíduo que vai fazer o tratamento,

como também por terceiros. No caso da saúde, grande parte da expectativa criada à volta de um tratamento vem do médico e do que este tem a dizer acerca desse tratamento (Brown, 2015).

Outro fator bastante influente são as opiniões da família e de amigos próximos não só acerca do tratamento em questão, mas similarmente acerca dos seus próprios tratamentos anteriores e a experiência que tiveram. O estigma associado a determinadas substâncias também revelou influenciar as expectativas num tratamento, não só pela fama de determinadas substâncias associada a *marketing*, mas igualmente pela opinião popular. O fator novidade também tem um papel na expectativa, fornecendo uma ideia de que substâncias mais recentes são mais eficazes do que as suas alternativas mais antigas. Propriedades como a forma farmacêutica de um medicamento ou até mesmo a cor modificam a ideia de expectativa: por exemplo, injeções são consideradas mais potentes farmacologicamente do que comprimidos. Fatores como o preço de um medicamento também demonstraram ser determinantes das expectativas criadas (Brown, 2015).

Um efeito placebo criado a partir de um condicionamento feito anteriormente com substâncias ativas tem uma eficácia bastante superior em comparação com um efeito placebo sem qualquer tipo de condicionamento, sendo essa potencialização mais evidente em analgésicos, imunossuppressores, agonistas dos recetores dopaminérgicos, agonistas dos recetores benzodiazepínicos, entre outros, apoiando o facto de que diferentes efeitos placebos desencadeiam diferentes efeitos fisiológicos com base na expectativa do doente. O conhecimento científico atual indica que o efeito placebo analgésico é mediado por mecanismos psiconeurobiológicos, tais como o desencadeamento de uma cascata de efeitos canabinoides, opioides e dopaminérgicos (Colloca *et al.*, 2013).

O efeito analgésico do placebo ocorre então devido a uma resposta da expectativa criada pelo paciente. Esta expectativa é modulada por uma variedade de mecanismos psicológicos, tais como a aprendizagem por informação recebida, experiência ou observação social. Estes mecanismos irão despoletar a libertação endógena de substâncias opioides e não-opioides (Figura 5) (Klinger *et al.*, 2018).



*Figura 5. Fatores potenciadores da expectativa terapêutica e potencialização da cascata endógena de opioides e não-opioides. Adaptado de Klingner et al. 2018*

ii. Influência do preço no efeito placebo

Em 2006, 82 voluntários foram recrutados em Boston através de um anúncio online para participar num ensaio clínico de um novo medicamento. Os participantes foram informados via panfleto acerca de um novo analgésico opioide aprovado pela *Food and Drug Administration*, com efeitos semelhantes à codeína, mas com um tempo de ação mais rápido. No entanto, o medicamento administrado correspondia na verdade a um placebo. Após randomização, metade dos participantes foram informados que o medicamento administrado tinha um custo de \$2,50 por comprimido, enquanto que a outra metade foi informada que o preço estava em desconto a um preço de \$0,10 por comprimido (a razão do desconto não foi mencionada). Os participantes não sabiam da diferença de preços entre grupos, nem da natureza placebo do comprimido. Para testar o efeito analgésico, os participantes foram sujeitos a um teste de choques no pulso (calibrados à tolerância à dor de cada participante). A dor foi avaliada numa EVA virtual com as extremidades classificadas como “sem qualquer dor” e “a pior dor imaginável”.

Os participantes foram submetidos a choques em incrementos de 2,5V entre os 0V e o seu nível de tolerância, sendo o teste feito antes e depois de tomarem o comprimido placebo. Por fim, os resultados foram processados matematicamente e convertidos numa escala de 100 pontos. No grupo do preço normal, 85,4% dos participantes sentiram uma redução da dor após tomarem o comprimido *versus* uma eficácia de apenas 61,0% no grupo do preço com desconto. Mesmo tendo em conta apenas os resultados referentes aos choques mais dolorosos de cada indivíduo (valores 50% mais dolorosos), os valores foram similares (redução em 80,5% dos participantes do grupo de preço normal *versus* 56,1% no grupo de preço rebaixado) (Waber *et al.*, 2008).

Como se pode observar, o preço é um fator determinante no efeito placebo e, conseqüentemente, na eficácia terapêutica de um medicamento. Este facto vem confirmar a ideia e a estigma popular de que os medicamentos “de marca” são melhores e mais eficazes do que os genéricos, não pelas suas propriedades farmacológicas, mas sim devido ao facto do preço mais elevado do medicamento de marca lhe conferir um certo prestígio, aumentando a expectativa do utente e, conseqüentemente, aumentando a eficácia do tratamento unicamente por influência de efeito placebo.

### iii. Influência da faixa etária no efeito placebo

Outro aspeto importante a ter em conta é a possibilidade do efeito placebo ser mais ou menos eficaz em faixas etárias diferentes. Devido a uma parte fulcral deste fenómeno se dever à suscetibilidade e confiança do utente no tratamento, suspeita-se que a idade possa ter influência na eficácia de tratamentos recorrendo a placebos.

Em 2019 um estudo foi feito para comparar a eficácia de um placebo no atenuamento da dor em crianças, jovens e adultos. Para isso, recrutaram participantes em escolas primárias e secundárias (crianças e jovens) e em universidades (adultos) para participarem num ensaio clínico que tinha como objetivo testar a eficácia de dois cremes analgésicos. Dos potenciais participantes foram excluídos aqueles que tinham doenças crónicas, problemas psicológicos, deficiências de crescimento, má compreensão da língua (Alemão), toma de medicação para a dor nos dias do ensaio ou doenças dermatológicas no antebraço. Foram então seleccionados 172 participantes entre os 6 e os 17 anos de idade e 32 adultos entre os 19 e os 29 anos de idade. Os participantes foram organizados em

grupos com base nas suas idades do seguinte modo: crianças pequenas (6 a 9 anos de idade), crianças pré-adolescentes (10 a 13 anos de idade), adolescentes (14 a 17 anos de idade) e adultos (maiores de 18 anos de idade). Foi dada aos participantes a mesma tarefa referida anteriormente. A dor foi faseada e induzida pelo calor com base numa *baseline* de 32°C com aumentos de 1°C/s em ambos os antebraços. Esta medição foi feita oito vezes em cada antebraço, sendo que o valor definido como limite foi calculado a partir da média das últimas cinco medições em cada antebraço e adicionando 1,5°C a esse valor. A dor desse estímulo tinha de ser classificada no mínimo como “moderadamente dolorosa” e definida com um valor superior a 30/100 numa EVA, sendo que a temperatura era aumentada em 1,5°C adicionais se os critérios não fossem cumpridos. A temperatura média utilizada foi de 44,0 ± 3,5°C nas crianças e 47,5 ± 2,8°C nos adultos, sem serem ultrapassados os valores máximos de 49°C nas crianças e 51°C nos adultos, por questões éticas. Os resultados encontram-se expressos nas Figuras 6 e 7 (Gniß *et al.*, 2020).

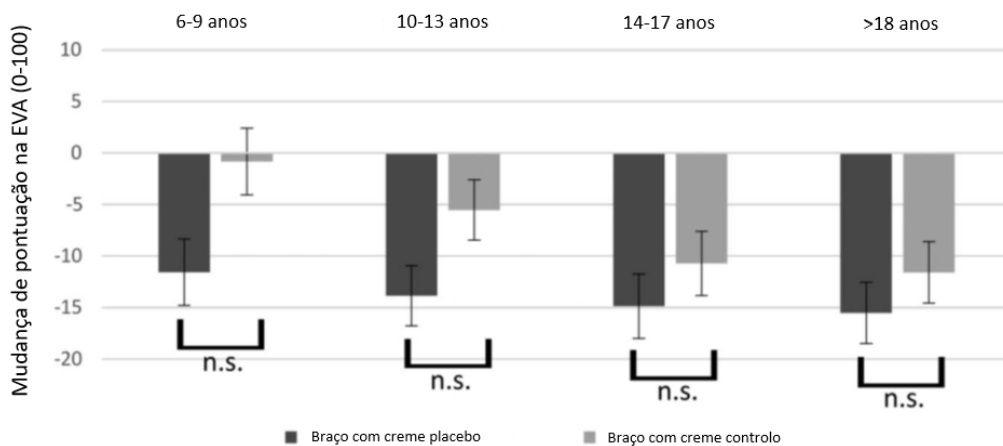


Figura 6. Influência do efeito placebo do creme "NODOLOR" na analgesia da dor em diferentes faixas etárias. Adaptado de Gniß *et al.*, 2020

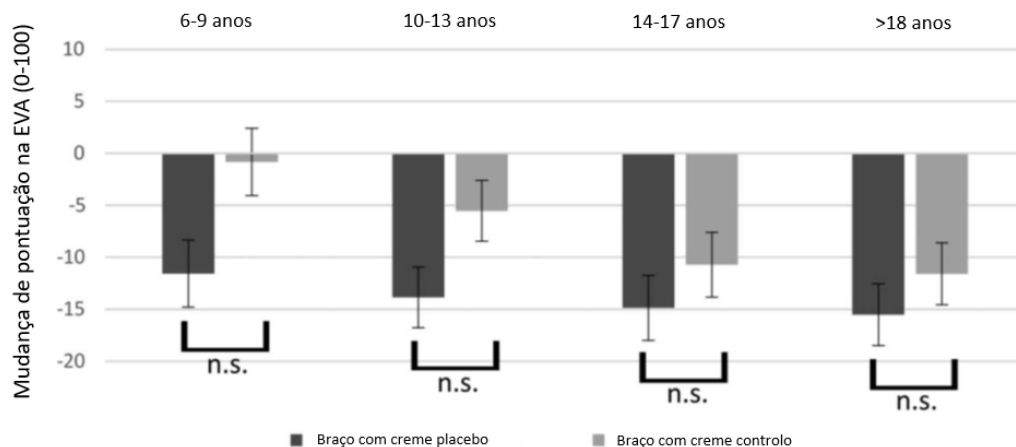


Figura 7. Influência do efeito placebo do creme "ENALICIN" na analgesia da dor em diferentes faixas etárias. Adaptado de Gniß *et al.*, 2020

Os resultados deste ensaio demonstram que, de um modo geral, há uma diminuição do efeito placebo à medida que há um aumento de idade. Não se verificaram variações significativas dentro dos grupos de teste, mas sim entre os grupos de teste nas idades mais novas. Foi também confirmada a influência do operador que aplica o creme no potenciamento do efeito terapêutico (Gniß *et al.*, 2020).

Weimer e os seus colaboradores (2015) efetuaram uma revisão sistemática mediante o levantamento de artigos na base de dados PubMed, usando o termo de pesquisa ‘placebo’, tendo reunido cerca de 2500 artigos. Posteriormente, os autores efetuaram uma seleção dessa amostra, sendo identificadas 75 revisões sistemáticas, meta-análises e meta-regressões que foram utilizadas nesta revisão. Após processamento da informação, esta análise concluiu que a faixa etária perde a sua influência a partir da idade adulta, havendo variações na eficácia de terapias placebo apenas em crianças, onde o benefício terapêutico é maior. Estudos e análises que incluam a população idosa (idade acima dos 65 anos) não conseguiram substanciar uma diminuição na resposta placebo, para além da idade adulta.

## 2.5. Efeito placebo no tratamento da dor

Para se compreender a influência do efeito placebo no tratamento da dor é necessário analisar não só os mecanismos farmacológicos envolvidos, mas também os mecanismos comportamentais e fisiológicos. Quanto aos mecanismos comportamentais, a influência da expectativa gerada em volta do tratamento é fundamental para a eficácia do tratamento (tópico referido anteriormente).

Para testar a influência do sistema opioide na ação analgésica provocada por placebo foi administrado um antagonista dos recetores  $\mu$ -opioides (naloxona) após ser induzido um efeito analgésico através da utilização de um medicamento placebo. Posteriormente à administração da naloxona, observou-se uma diminuição significativa do efeito analgésico, abrindo assim as portas à hipótese que um dos mecanismos analgésicos causados por placebos seria através da estimulação da produção de opioides endógenos que iriam atuar nesses recetores. Mais tarde, outro estudo foi feito no âmbito de explorar esta possibilidade, recorrendo à administração de morfina e medição da tolerância à dor, num intervalo de 1 dia ou 1 semana, em 5 administrações distribuídas da seguinte maneira: 1- Controlo; 2- Morfina; 3- Morfina; 4- Placebo; 5- Controlo. Neste

estudo, o efeito placebo foi condicionado com a educação prévia do organismo ao estímulo dos recetores opioides através da administração de morfina, potenciando o efeito analgésico placebo. Esse efeito foi antagonizado aquando a administração de naloxona, não só em intervalos de 1 dia, mas também em intervalos de 1 semana. Estes estudos comprovam assim o envolvimento do sistema de recetores opioides neste efeito analgésico provocado por placebo (Colloca, 2019).

Outros estudos foram desenvolvidos com o mesmo princípio, no entanto alguns deles reportaram resultados diferentes, o que levou a comunidade científica a considerar outras possibilidades (Pontén *et al.*, 2020).

Em 2020 foi realizado um ensaio clínico que tinha como objetivo explorar os efeitos do efeito placebo na analgesia aplicada em pacientes com fibromialgia e a indivíduos saudáveis. Neste estudo, 32 indivíduos com fibromialgia e 46 indivíduos saudáveis foram submetidos à administração de um creme placebo com a premissa que seria um creme analgésico ou de um creme hidratante, e que seriam expostos a dor sob a forma de calor na perna. Adicionalmente, metade dos participantes foram informados que lhes seria administrado naloxona, uma substância que “poderia ou não inibir os efeitos analgésicos do creme”. Os resultados deste estudo foram de acordo com o esperado em termos de eficácia do tratamento com placebo: pacientes aos quais foram administrados cremes placebo tiveram dores menos intensas e menos desagradáveis. No entanto, deu-se uma nova descoberta em relação à inibição do sistema opioide: neste estudo não houve inibição do efeito placebo quando foi administrada a naloxona, indicando que o efeito placebo analgésico foi mediado por outros recetores, que não os opioides. Uma explicação possível para este fenómeno é que, devido ao efeito placebo neste estudo ter sido induzido por antecipação em vez de condicionamento, foram ativados outros tipos de recetores que provocaram analgesia, não sendo estes inibidos pela naloxona (Frangos *et al.*, 2021).

Assim, é importante explorar outras vias de ação do efeito placebo na terapêutica analgésica, de modo a perceber quais as vias a usar em diferentes situações.

A próxima possibilidade a ser explorada foi o efeito analgésico via recetores canabinoides. Para testar esta hipótese, foi realizado um ensaio clínico para testar a influência dos recetores canabinoides CB1 no efeito placebo analgésico. A suspeita de

que estes recetores estariam envolvidos no efeito placebo veio da falha da inibição do efeito placebo pela administração de naloxona quando o condicionamento foi feito com agentes não-opioides (anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), por exemplo), cujo mecanismo de ação interage com endocanabinoides. Neste ensaio, 82 voluntários foram divididos em 6 grupos e foi testado o seu limite de tolerância da dor, distribuídos da seguinte maneira: histórico natural (HN) ( $n = 12$ ); rimonabanto oculto (RO) ( $n = 12$ ); condicionamento opioide (CO) ( $n = 14$ ); condicionamento opioide + rimonabanto (CO + R) ( $n = 15$ ); condicionamento não-opioide (CN) ( $n = 15$ ); condicionamento não-opioide + rimonabanto (CN + R) ( $n = 14$ ). No grupo HN não foi administrado qualquer tipo de tratamento *a priori* do teste da tolerância à dor; No grupo RO não houve tratamento analgésico mas foi administrado rimonabanto nos dias 2 e 4, sem o conhecimento dos voluntários; No grupo CO não houve qualquer tratamento nos dias 1 e 5 (controlo), tendo sido administrada morfina como agente de condicionamento e foi usado um placebo no dia 4; O grupo CO + R foi submetido ao mesmo procedimento do grupo anterior, mas no dia 4 foi administrado rimonabanto juntamente com o placebo; No grupo CN foi feito o mesmo procedimento do grupo CO, trocando apenas o agente de condicionamento para ceterolac (AINE); No grupo CN + R fez o mesmo procedimento do grupo anterior, adicionando apenas a administração de rimonabanto ao placebo no dia 4. Os testes foram realizados durante um período de 5 dias e o inibidor canabinoide escolhido foi o rimonabanto devido a ser um antagonista dos recetores CB1. Os resultados observados estão representados na Tabela 5 (Benedetti *et al.*, 2011).

## Mecanismos De Ação Do Placebo E Do Seu Efeito Na Dor

*Tabela 5. Resultados relativos à tolerância à dor utilizando medicamentos opioides e não-opioides. Adaptado de Benedetti et al. 2011*

Grupo	D1	D2	D3	D4	D5	Média D4-D1	Média D4-D5
HN	11,58	11,83	12,00	12,00	–	0,42	–
RO	11,63	11,29 (rimonabanto)	11,67	11,38 (rimonabanto)	–	-0,25	–
CO	12,32	16,61 ( morfina)	17,18 ( morfina)	16,39 (placebo)	12,32	<b>4,07</b>	<b>4,07</b>
CO+R	12,00	16,43 ( morfina)	17,30 ( morfina)	16,77 (plac. + rimon.)	11,87	<b>4,77</b>	<b>4,90</b>
CN	12,03	15,37 (cetorolac)	15,60 (cetorolac)	15,20 (placebo)	11,77	<b>3,17</b>	<b>3,43</b>
CN+R	12,29	16,00 (cetorolac)	16,11 (cetorolac)	11,86 (plac. + rimon.)	11,71	-0,43	0,14

Resultados indicam a tolerância à dor expressada em minutos, segundo as médias de cada grupo. HN, histórico natural; RO, rimonabanto oculto; CO, condicionamento opioide; CO+R, condicionamento opioide mais administração de rimonabanto; CN, condicionamento não-opioide; CN+R, condicionamento não-opioide mais administração de rimonabanto. Resultados da diferença das médias onde houve influência do efeito placebo encontram-se destacados a negrito.

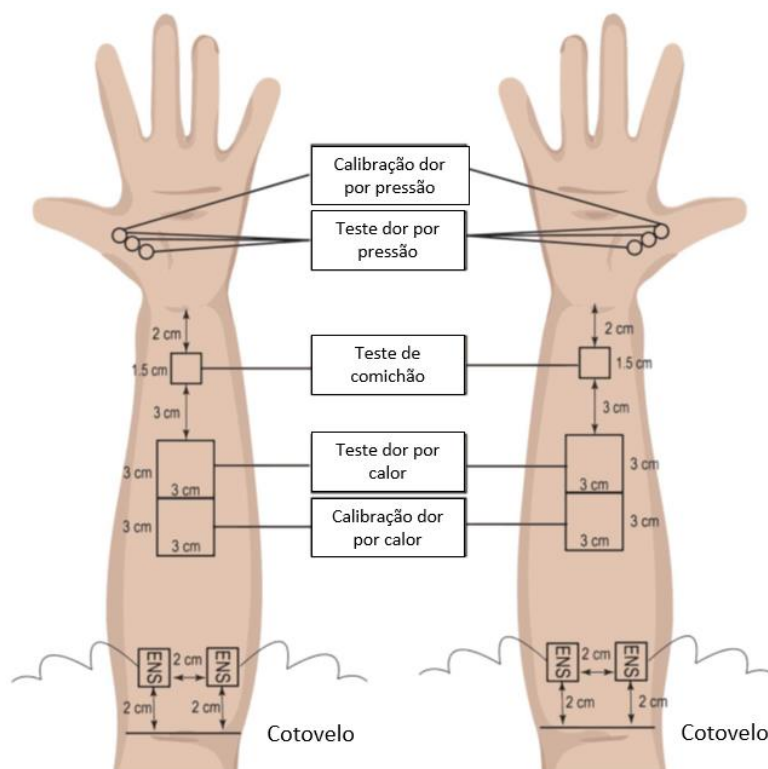
Face a estes resultados, é possível retirar duas conclusões. A primeira é que o efeito placebo é realmente mediado não só pela via opioide, mas também por outras vias. A segunda é que outra dessas vias é muito provavelmente uma via que envolve os recetores canabinoides, mais concretamente recetores CB1, teoria suportada pelo facto de o inibidor destes recetores administrado (rimonabanto) ter influenciado a tolerância à dor quando administrado em conjunto com o placebo no grupo CN+R.

Alguns estudos já foram realizados para tentar perceber a influência do efeito placebo em terapias que recorram ao uso de *Cannabis*. No entanto, estes estudos foram criticados devido ao facto de os placebos utilizados serem a mesma planta à qual alguns compostos foram extraídos com um solvente, podendo deixar resíduos do composto a extrair, ou até mesmo haver outros compostos na planta com ação anti-inflamatória, vasodilatadora e analgésica, não se tratando assim de um placebo e invalidando os resultados do teste. Outra preocupação é o cheiro forte e característico da planta, que torna

diffícil arranjar um placebo para estes testes sem se recorrer ao método referido anteriormente. Mais pesquisa terá de ser efetuada neste tema, de modo a se chegar a um consenso dentro da comunidade científica (Gertsch, 2018).

No entanto, é importante perceber se o efeito placebo é uma terapia eficaz nos diferentes tipos de dor (dor derivada do calor, pressão, lesão, irritação) e sensações somáticas (comichão, desconforto). Para explorar esta ideia deve-se induzir o efeito placebo e nocebo em diferentes patologias, mas recorrendo ao mesmo operador, variando apenas o tipo de dor a que é aplicado no tratamento.

Para testar esta hipótese, foram reunidos 68 participantes através de recrutamento online e distribuição de *flyers* na Universidade de Leiden (Holanda). Os participantes tinham idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos de idade, falavam fluentemente Inglês e eram saudáveis. Entre os critérios de exclusão deste estudo estavam a existência de patologias que manifestavam dor crónica, toma de medicamentos, álcool ou qualquer substância de abuso 24 horas antes do procedimento. Os participantes foram então divididos em grupos ‘placebo’ e ‘nocebo’ e as intensidades dos estímulos da dor por pressão e por calor foram calibrados individualmente. Os testes foram realizados utilizando um “estimulador de nervos elétrico” com a função de tratamento placebo, conectado por dois polos na base dos antebraços dos participantes, sendo que diversas zonas no resto do antebraço e a palma da mão foram utilizadas para realizar os testes de sensibilidade aos estímulos, de acordo com a figura apresentada abaixo (Figura 8). Após a indução da dor na forma de calor e pressão em ambos os grupos, foi feito um teste para determinar a sensibilidade à comichão utilizando feijão-da-florida, uma planta tropical cujas folhas e vagens provocam um prurido intenso. Após análise de resultados, houve um efeito placebo e nocebo notório na dor associada a estímulos por pressão e temperatura; no entanto, não foi possível encontrar uma correlação entre os efeitos placebo e nocebo e a intensidade da comichão sentida. Assim, conclui-se que os efeitos placebo e nocebo são transversais e generalizados dentro de modalidades de dor, mas não entre diferentes modalidades de dor (Weng *et al.*, 2022).



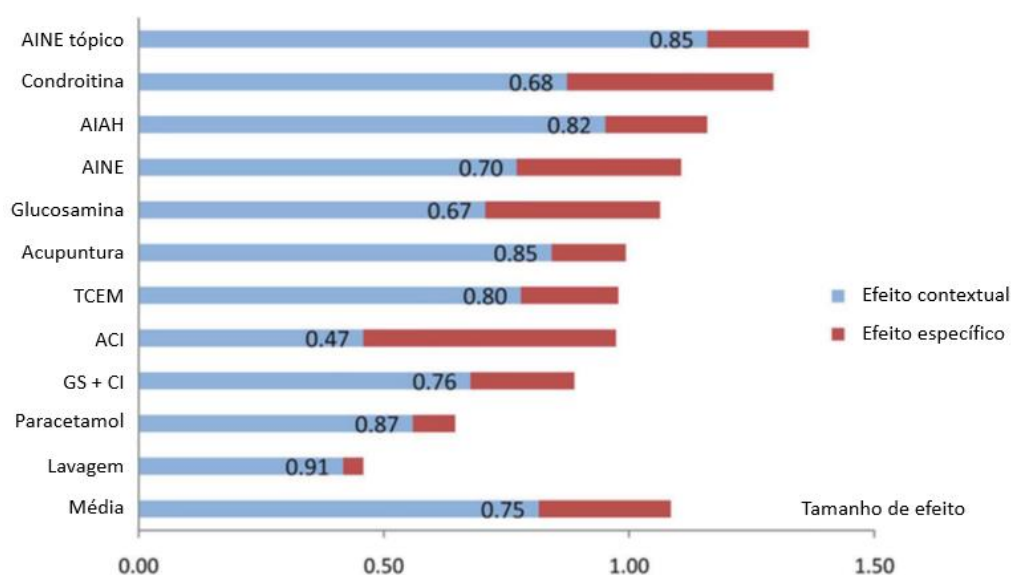
*Figura 8. Esquema indicativo das diferentes zonas utilizadas na realização dos testes e respectivas calibrações. Adaptado de Weng et al. 2022*

Outra patologia prevalente na população, especialmente na população mais idosa, é a dor de articulações, predominantemente nos joelhos. Essa dor pode ser um sintoma de osteoartrite ou osteoartrose, patologias controladas através da administração de anti-inflamatórios sob a forma de corticosteroides ou injeções de ácido hialurônico. Há também no mercado outras substâncias, muitas até classificadas como suplementos alimentares, que têm como objetivo apaziguar a dor resultante destas patologias promovendo a revitalização e proteção das cartilagens através de substâncias como o colagénio (Liu *et al.*, 2018), a condroitina e a glucosamina (Henrotin *et al.*, 2014). No entanto, é fundamental perceber de que modo está o efeito placebo envolvido na eficácia terapêutica destes compostos.

Um dos artigos científicos analisados compara a eficácia de tratamentos que utilizam a condroitina com um tratamento à base de placebo para apaziguamento da dor associada a osteoartrite. Neste trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica de vários estudos e ensaios clínicos, juntando assim informações relativas a 4962 participantes tratados com condroitina e 4148 participantes tratados com placebo. Estes intervenientes fizeram o tratamento em espaços de tempo compreendidos entre 1 mês a 3 anos. Tanto em tratamentos curtos (duração menor do que 6 meses) como longos (duração maior do

que 6 meses), as terapias com condroitina foram mais eficazes na redução da dor do que os tratamentos placebo (10% menos dor em tratamentos curtos e 9% menos dor em tratamentos longos). No entanto, é importante de notar que também houve melhorias nos tratamentos placebo, sendo que 47 em 100 pessoas classificaram a redução de dor em 20% ou mais, determinando que há um efeito placebo prevalente no controlo da dor provocada por osteoartrite (Singh *et al.*, 2015).

No tratamento da osteoartrite, estima-se que cerca de 75% da redução da dor, 71% de melhorias funcionais e 83% de melhorias na rigidez articular estejam correlacionadas com o efeito placebo. Sendo assim, este efeito é o fator determinante para a melhoria do paciente, independentemente do método terapêutico utilizado, variando a percentagem de influência do efeito contextual em cada tipo de tratamento (Figura 9).



**Figura 9.** Proporção do efeito contextual no tratamento da dor derivada de osteoartrite. AIAH= Administração Intra-articular de Ácido Hialurónico; TCEM = Terapia de Campo Eletromagnético; ACI = Administração de Corticosteroide Intra-articular; GS + CI = Glucosamina + Condroitina. Adaptado de Zhang *et al.* 2019

Assim, o efeito placebo acaba também por ser o principal responsável pelo “paradoxo da eficácia” (quando o efeito de um tratamento testado num estudo clínico randomizado controlado difere dos benefícios, desse mesmo tratamento, observados na prática clínica), comprovado pela diferença de eficácia no tratamento da osteoartrite através de administração intra-articular de ácido hialurónico *versus* administração de AINEs (Figura 10). Em ensaios clínicos, a injeção de ácido hialurónico provou ser melhor a reduzir a dor associada a esta patologia; no entanto na prática clínica os resultados

inverteram-se, tendo sido os AINEs considerados como os mais eficazes a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes (Zhang, 2019).

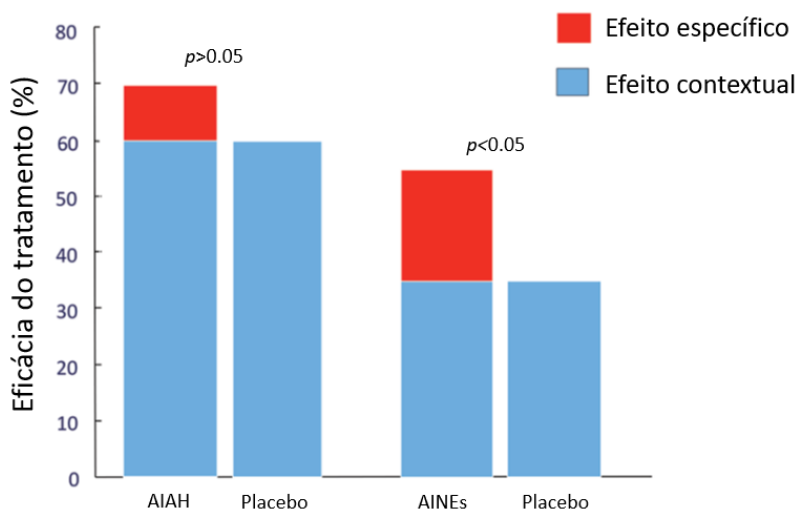


Figura 10. Gráfico representativo do "paradoxo da eficácia". Adaptado de Zhang et al. 2019

### 2.5.1. Efeito placebo e efeito nocebo na dor

Com base no conhecimento adquirido sobre as diferentes vias de ação do efeito placebo, já é possível orquestrar um esquema geral dos mecanismos envolventes deste efeito no sistema nervoso central (SNC). Para além de ter em conta o efeito placebo, também é necessário considerar a influência do efeito nocebo num tratamento. Vários estudos comprovaram que o mecanismo de ação do efeito placebo não é um só, envolvendo várias vias distintas e os seus respetivos recetores (opioides e canabinoides). No entanto, pode haver também atividade noutros recetores da colecistocinina (CCK1) localizados na zona anterior e medial do cérebro que pode despoletar um efeito de hiperalgesia, tendo assim um efeito nocebo. A resposta e mecanismo de ação dos vários efeitos dependem do estado psicológico do paciente, sendo que um estado de ansiedade promove a excitação dos recetores CCK1, excitação esta que pode ser interrompida com a administração de antagonistas dos recetores CCK, tal como a proglumida (Figura 11) (Benedetti et al., 2019).

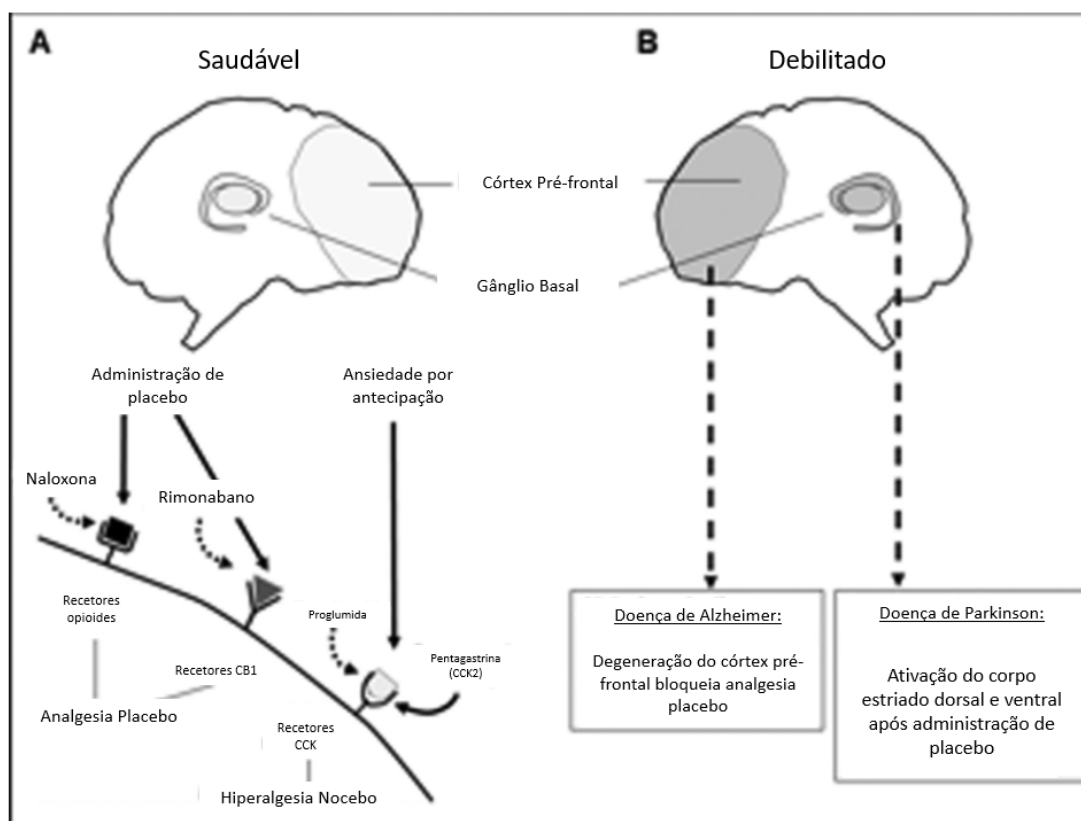


Figura 11. Figura representativa dos diferentes mecanismos placebo e zonas cerebrais afetadas. Adaptado de Benedetti et al., 2019

Como se pode visualizar na Figura 11, estes mecanismos podem sofrer alterações dependendo do estado de saúde do indivíduo. Doenças que debilitam a função cognitiva do paciente (como a Alzheimer ou a demência) reduzem a eficácia do efeito placebo, não só pelo facto de tornar mais difícil a criação de condicionamento por exposição a uma substância terapêutica, uma vez que há uma perda de memória, mas também devido à perda de capacidade cognitiva do paciente, tornando a comunicação com o mesmo mais difícil. Estas elanguescências da mente do paciente levam a que a criação de expectativas seja muito mais intrincada (Benedetti *et al.*, 2019).

Por fim, é necessário ter em atenção o fator risco/benefício do uso destas ferramentas na prática clínica e em contexto de atendimento ao público. É aí que entra a questão: “será que vale a pena tentar induzir o efeito placebo, correndo o risco de se realizar efeito nocebo?”

Com o conhecimento pré-adquirido, sabe-se que o efeito placebo e o efeito nocebo são despoletados por mecanismos distintos, havendo também diferenças quanto à extinção desse mesmo efeito. Quanto à vertente da dor, é fundamental compreender se a

analgésia provocada por efeito placebo é mais forte do que a hiperalgesia provocada pelo efeito nocebo. Para se estudar esta questão, foi montado um ensaio clínico recorrendo a 60 voluntários estudantes da Universidade de Sydney, divididos em grupos “placebo”, “nocebo” e “controlo”. Usou-se um aparelho de neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS); no entanto, este aparelho não enviava qualquer tipo de estímulo nervoso, apenas vibração para efeitos de credibilidade, sendo que no grupo “placebo” foi dito que este procedimento diminuiria a dor, no grupo “nocebo” que aumentaria a dor e que no grupo “controlo” este aparelho apenas media a tensão arterial. No grupo “placebo” foi dado um estímulo doloroso forte (100%) através de estimulação eletrocutânea quando os participantes não tinham o TENS conectado e um mediano (60%) quando o TENS estava conectado. No grupo “nocebo”, o condicionamento foi o oposto, dando o estímulo forte quando o aparelho TENS estava conectado e o mediano quando o aparelho não estava conectado. No grupo “controlo” ambas as intensidades de estímulos foram dadas quer estivesse o aparelho TENS conectado ou não. Após esta fase de condicionamento, todos os participantes foram submetidos a estímulos dolorosos com intensidade de 80%, onde a escala da dor sentida por cada indivíduo foi registada numa escala de 0 a 10, sendo que 0 seria classificado como “sem dor” e 10 como “extremamente doloroso”. Ao longo do teste foi observada uma perda do poder analgésico do efeito placebo, enquanto que o poder hiperalgésico do efeito nocebo não sofreu qualquer alteração. Este fenómeno pode ser justificado por haver um maior teor de ansiedade associado ao procedimento nocebo, potenciando a dor sentida. Deduz-se assim que, não só a hiperalgesia derivada do efeito nocebo é mais resistente a extinção do que a analgesia derivada de placebo, mas também que essa hiperalgesia é acompanhada de uma elevação na ansiedade do utente, o que aumenta a sua excitação autonómica por antecipação (Colagiuri *et al.*, 2018).

## 2.6. Efeito placebo noutras patologias

Comprovada assim a eficácia do efeito placebo quando bem utilizado em terapias para tratar a dor, levanta-se também uma certa curiosidade quanto à influência deste fenómeno em outras patologias. Uma das mais influenciadas por mecanismos de ansiedade e expectativa é o Síndrome do Cólon Irritável, levando assim à suspeita de que poderá haver um papel importante quer do efeito placebo, quer do efeito nocebo na terapia desta patologia.

Para entender verdadeiramente a influência do efeito placebo nesta patologia (SCI), é necessário comparar a sua eficácia com um tratamento *standard* (neste caso, tratamento com probióticos compostos por estirpes de *Lactobacillus*). Trezentos e noventa e um voluntários foram escolhidos aleatoriamente e submetidos a um tratamento com a duração de 12 semanas, sendo tratados com um probiótico composto por  $10^9$  ou  $10^{10}$  Unidades Formadoras de Colónias de *Lactobacillus acidophilus* ou com um placebo. Ao longo do tratamento foi registada a evolução dos sintomas da patologia através de relatos feitos pelos voluntários, sendo depois comparados os resultados entre tratamentos. Observou-se que, no que toca à dor abdominal, houve uma redução significativa nos 3 tratamentos, sendo a mais prevalente na dose alta de probióticos (-7,9) e a menos prevalente no placebo (-2,2) em todos os níveis de dor, subindo a diferença de redução apenas em dores fortes e moderadas para -31,2 e -20,8, respetivamente. Quanto aos restantes parâmetros, todos os tratamentos tiveram efeitos bastante semelhantes, sendo que o placebo provou ser o mais vantajoso a diminuir a interferência do SCI com a qualidade de vida (-13,9). Deduz-se então que o efeito placebo tem uma elevada eficácia em distúrbios gastrointestinais, concretamente no SCI, e deve ser um fator a ter em conta quando se procura tratamento para patologias desta natureza (Lyra *et al.*, 2016).

No ramo da psiquiatria, o efeito placebo foi estudado em doenças do foro psicológico, tais como a ansiedade e a depressão. Analisando os dados publicados de ensaios clínicos nestas patologias, é possível extrapolar que grande parte dos efeitos benéficos da terapia medicamentosa são derivados do efeito placebo. Outro fator que contribui para o uso do efeito placebo na ansiedade e depressão é o facto de que terapias alternativas (como por exemplo a psicoterapia e o exercício físico) produzem os mesmos benefícios dos fármacos antidepressivos, sem o risco associado a efeitos secundários. Indivíduos tratados com psicoterapia ou tratamento placebo demonstram menores recidivas do que indivíduos que realizaram os tratamentos recorrendo a antidepressivos (Kirsch, 2019).

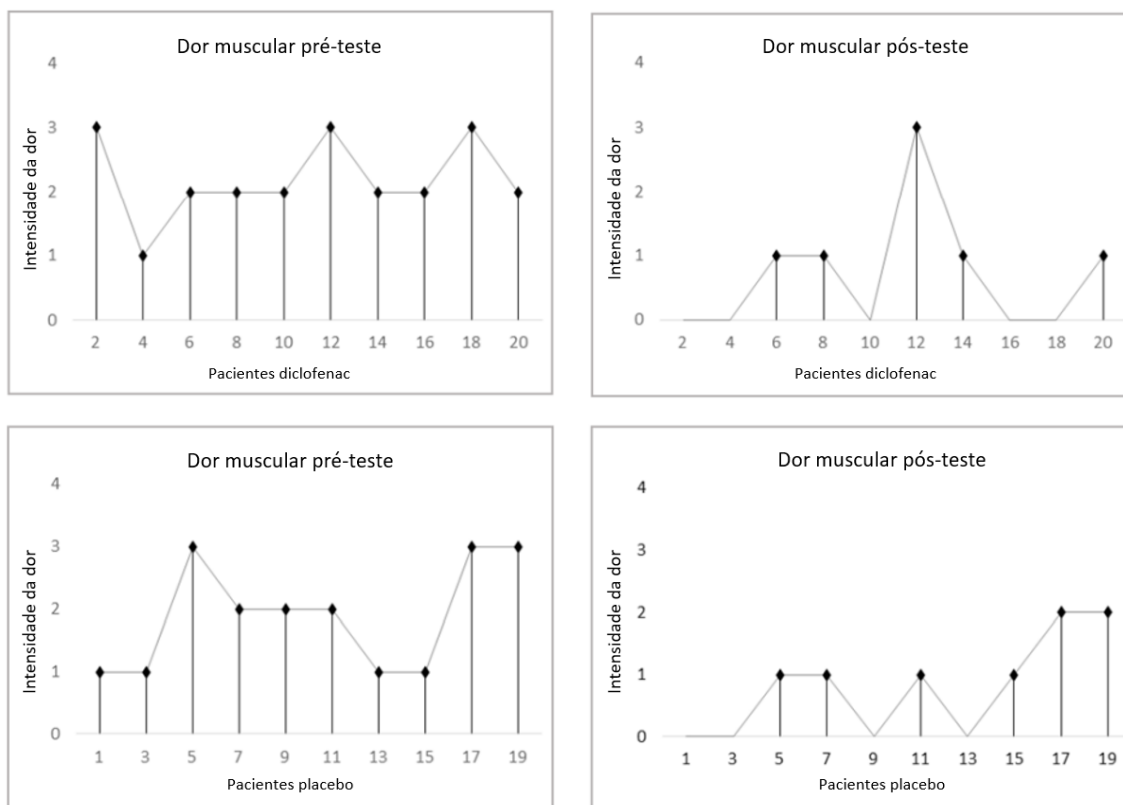
## 2.7. Efeito placebo e nocebo no contexto desportivo

O efeito placebo na área do desporto é um assunto que se apresenta numa zona cinzenta em termos da sua eficácia. Enquanto que alguns cientistas defendem a sua

contribuição direta na *performance* de um atleta, outros justificam as melhorias do desempenho com a mudança de estilo de vida do atleta (para hábitos mais saudáveis) ou, inclusive, mesmo com picos de motivação naquele período de tempo (quer sejam eles auxiliados, ou não, pela administração de um tratamento placebo). Em alguns casos, foi até justificada essa melhoria de rendimento através da utilização de uma melhor estratégia (mais dispendiosa de energia) por parte dos atletas, uma vez que pensavam que estavam a tomar suplementos que lhes proporcionavam vantagem competitiva, desafiando os seus próprios limites físicos. No entanto, houve variações na magnitude do efeito placebo quando foram manipuladas as “doses” de placebo administradas, reforçando a ideia de que o efeito placebo tem influência na *performance* desportiva (Beedie *et al.*, 2020).

Em termos de dores musculares, o uso de placebos também se demonstrou eficaz na recuperação da integridade da musculatura de indivíduos saudáveis. Foi efetuado um teste comparando a eficácia de um gel tópico de diclofenac a 1% com uma preparação de gelatina de petróleo (placebo) na analgesia da dor muscular aguda: vinte pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um submetido a um tratamento com o gel de diclofenac a 1% e o outro ao tratamento placebo. Para cada indivíduo foram registados os valores da dor pré e pós-tratamento, numa escala ascendente de 0 a 4. A aplicação das preparações foi repetida durante um período de 5 dias, sendo os resultados finais expressos na Figura 12 (Salvatierra, 2021).

## Mecanismos De Ação Do Placebo E Do Seu Efeito Na Dor



*Figura 12. Registos da dor nos pacientes tratados com um gel de diclofenac a 1% e uma preparação placebo de gelatina de petróleo. Adaptado de Salvatierra, 2021*

Após análise dos resultados, observa-se uma diminuição da dor muscular em 90% dos pacientes do grupo placebo, tendo este tratamento reduzido a dor no mesmo número de pessoas que sentiram efeitos analgésicos no grupo de administração de diclofenac a 1%. É possível concluir que o efeito placebo será então uma opção de tratamento viável para dores musculares agudas, muitas vezes resultantes de fadiga muscular (Salvatierra, 2021).

Outra questão foi levantada quanto ao efeito placebo no contexto desportivo: “Será que o efeito placebo aumenta os benefícios psicológicos e fisiológicos associados à prática de exercício físico?”. Para responder a esta pergunta, foi realizado um estudo em 2021 que teve como objetivo quantificar a influência do efeito placebo em parâmetros como afeto, autoestima, escala de esforço percebido, pressão arterial e *fitness* cardiorrespiratório. Concluiu-se que, não só há influência do efeito placebo em diversos parâmetros fisiológicos e psicológicos, mas também que a maneira como esse efeito placebo era induzido determinava a eficácia desse mesmo efeito. Os benefícios nos parâmetros psicológicos foram mais notórios em comparação com os dos parâmetros fisiológicos (sendo que a maior influência foi exercida escala de esforço percebido).

Assim, é possível distinguir não só os benefícios em categorias de fisiológicas e psicológicas, mas também os fatores que influenciam esses benefícios em grupos como o tipo de exercício realizado e o tipo de intervenção utilizada para induzir o efeito placebo (Figura 13) (Qiu *et al.*, 2022).

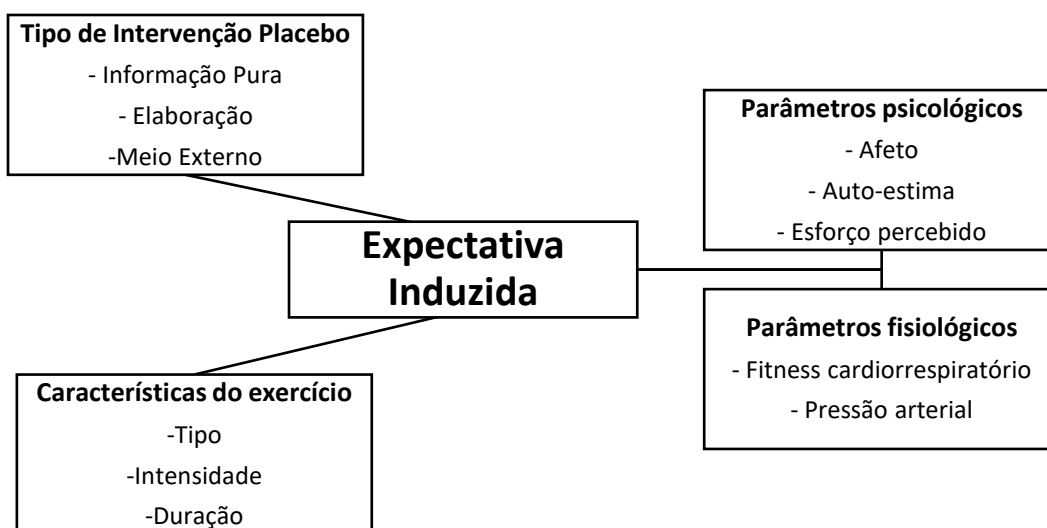


Figura 13. Estrutura conceitual dos benefícios do efeito placebo no exercício. Adaptado de Qiu *et al.*, 2022

Para além do efeito placebo ser expresso em placebos de suplementos alimentares, em alguns estudos também se observou o efeito em grande expressão quando se tratava de um placebo de drogas banidas no desporto, nomeadamente esteroides, e uma expressão moderada quando utilizados placebos de cafeína (Beedie *et al.*, 2020).

Em estudos realizados para analisar o efeito placebo associado a esteroides anabólicos em levantamento de pesos, revelou-se um aumento de *performance* de 9,6% quando os atletas estavam convencidos que tinham ingerido aqueles anabolizantes hormonais. Quando se trata de TENS, foi observado um aumento de 14,4% na força de abdução do dedo indicador direito. Quando se usou um placebo com o intuito de substituir a cafeína, os resultados, em testes de levantamento de pesos, demonstraram um aumento de até 25,9% no peso máximo levantado e de 15,8% na força de contração do músculo extensor do joelho (Hurst *et al.*, 2020).

## 2.8. Papel do farmacêutico no efeito placebo

O farmacêutico tem um papel fulcral na eficácia de um tratamento, podendo potenciá-la recorrendo ao efeito placebo. Para isso, deve tomar medidas não só na interação do utente, mas também em relação ao espaço onde a interação está a decorrer e à sua conduta pessoal. Parâmetros como uma aparência profissional e cuidada, ambiente asseado e confortável, incentivo à comunicação verbal e criação de empatia entre o farmacêutico e o doente fazem com que automaticamente se desencadeie um efeito placebo. Por consequência, também se previne a possibilidade de ocorrência de um efeito nocebo, acabando por aumentar a eficácia da terapia. Alguns exemplos de fatores contextuais de aplicação clínica encontram-se expressos na Tabela 6 (Rossetini *et al.*, 2020).

*Tabela 6. Aplicação clínica de fatores contextuais, como via de manipular os efeitos placebo e nocebo no atendimento. Adaptado de Rossetini et al., 2020*

<b>Fatores Contextuais</b>	<b>Atitudes a promover (efeito placebo)</b>	<b>Atitudes a evitar (efeito nocebo)</b>
Características do Farmacêutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhorar o profissionalismo;</li> <li>- Promover uma boa aparência;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de profissionalismo;</li> <li>- Descuido na aparência;</li> </ul>
Características do paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examinar a mentalidade do paciente;</li> <li>- Analisar o patamar emocional da paciente;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ignorar a mentalidade do paciente;</li> <li>- Desconsiderar o patamar emocional do paciente;</li> </ul>
Relacionamento farmacêutico-paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gerir a comunicação verbal;</li> <li>- Otimizar a comunicação não verbal;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ter uma comunicação verbal pobre;</li> <li>- Negligenciar a comunicação não verbal;</li> </ul>
Características do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar o <i>marketing</i> associado ao tratamento;</li> <li>- Considerar a posologia do tratamento;</li> <li>- Amplificar a ritualidade do tratamento;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desconhecer o efeito terapêutico;</li> <li>- Omitir/desconhecer a posologia do tratamento;</li> <li>- Descredibilizar a importância do tratamento;</li> </ul>
Características do ambiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar elementos de conforto, como ornamentos e decorações;</li> <li>- Adotar indicadores positivos de profissionalismo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de elementos de conforto;</li> <li>- Falta de indicadores de profissionalismo, desarrumação.</li> </ul>

### III. Conclusão

O placebo pode ser de dois tipos: placebo puro (ou verdadeiro) ou impuro. Placebos puros são medicamentos com substâncias desprovidas de qualquer ação farmacológica, não apresentando compostos ativos, enquanto que um placebo impuro é composto por substâncias não inertes que podem ter atividade farmacológica desde que essa atividade farmacológica não vise tratar a patologia em questão. Grande parte da população não sabe definir o conceito de 'placebo', mas mesmo assim ficariam desapontados com o seu médico se soubessem que o tratamento prescrito pelo mesmo utiliza um placebo (especialmente se se tratasse de um placebo puro). Fundamentalmente, a eficácia (ou qualidade) do efeito placebo assenta maioritariamente num único fator: a expectativa. A maneira como se cria esta expectativa no paciente é que se diferencia de indivíduo para indivíduo, mas o objetivo de todas as medidas ou ações feitas na fase de condicionamento é gerar expectativa. Esta é então criada por condicionamento clássico/sugestão, instruções verbais e aprendizagem social, e influenciada pelos fatores intrínsecos e extrínsecos.

No que toca ao tratamento da dor, deve-se analisar não só os mecanismos farmacológicos, como igualmente os comportamentais e fisiológicos. Também na dor, a expectativa será o fator comportamental fundamental para o sucesso do tratamento, deixando em aberto os mecanismos fisiológicos e farmacológicos. Estes mecanismos passam pelo envolvimento de sistema opioide, mais concretamente os recetores  $\mu$ -opioides, do sistema canabinoide, na forma dos recetores CB1 e do sistema dopaminérgico, através dos recetores CCK. Enquanto que a analgesia conferida pelo placebo interage com os recetores  $\mu$ -opioides e CB1, a hiperalgesia provocada pelo nocebo interage com os recetores CCK. Compreendendo de que maneira funciona o efeito placebo, deve-se pensar em maneiras de o aplicar aos diferentes tipos de dor (calor, pressão, lesão, irritação) e sensações somáticas (prurido, desconforto). Alguns ensaios clínicos já foram realizados com o intuito de quantificar a influência do efeito placebo no tratamento de vários tipos de dor, concluindo-se que os efeitos placebo e nocebo são mais previsíveis em dores derivadas de pressão e temperatura, mas muito mais imprevisíveis em sensações somáticas. Os estudos científicos até agora realizados indicam que os efeitos placebo e nocebo são então transversais e generalizados dentro de modalidades de dor, mas não entre modalidades distintas. No que toca a dores articulares, problema muito recorrente na população idosa, calcula-se que mais de metade das melhorias provocadas

pelos diferentes tipos de tratamento (cerca de 75%) sejam graças ao efeito placebo. Devido a esta influência ser tão avassaladora, muitas vezes acontecem “paradoxos de eficiência”, levando a uma confusão e incerteza sobre o melhor tratamento para esta patologia. No entanto, casos clínicos revelam que tratamentos com AINEs tópicos, condroitina e glucosamina são os mais eficazes quando aliados a um bom condicionamento e criação de expectativa por parte do profissional de saúde (indução eficaz do efeito placebo). Por fim, deve considerar-se a hipótese de induzir um efeito nocebo no paciente, sabendo também que este é mediado por mecanismos distintos e que terá tempos de ação diferenciados. Devido à natureza do ser humano, a hiperalgesia provocada pelo nocebo acaba por ser mais prevalente e resistente a extinção do que a analgesia provocada por placebo, alertando assim para o cuidado dos profissionais de saúde em desenvolverem o seu trabalho da melhor maneira possível para evitar a indução deste fenómeno.

O efeito placebo é um fenómeno único na área da saúde, uma “anomalia” farmacológica, cujo efeito e sucesso terapêutico depende não de concentrações de moléculas, interações com outras substâncias, qualidade de reagentes ou engenharia química, mas sim da interação entre profissional de saúde e o utente, da influência de tudo o que os rodeia, da propriedade que os torna distintos e acima de todos os seres vivos: a capacidade de comunicação e de transmissão de informação. O efeito placebo é a prova da influência humana numa área dominada por químicos.

#### IV. Referências bibliográficas

- Abd-Elseyed, A.e Deer, T. R. (2019). Different Types of Pain. *In: ABD-ELSAYED, A. (ed.) Pain: A Review Guide*. Cham, Springer International Publishing, pp. 15-16.
- Amanzio, M. (2015). Nocebo effects and psychotropic drug action. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 8 (2), pp. 159-161.
- Asmar, R. (2002). *O placebo na prática clínica*. Coimbra, Instituto de Investigação e Formação Cardiovascular, pp. 28-31.
- Beedie, C. *et al.* (2020). Incorporating methods and findings from neuroscience to better understand placebo and nocebo effects in sport. *Eur J Sport Sci*, 20 (3), pp. 313-325.
- Benedetti, F. *et al.* (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*, 17 (10), pp. 1228-1230.
- Benedetti, F.e Piedimonte, A. (2019). The neurobiological underpinnings of placebo and nocebo effects. *Semin Arthritis Rheum*, 49 (3s), pp. S18-s21.
- Brown, W. A. (2015). How expectation works: psychologic and physiologic pathways. *R I Med J (2013)*, 98 (5), pp. 22-24.
- Colagiuri, B.e Quinn, V. F. (2018). Autonomic Arousal as a Mechanism of the Persistence of Nocebo Hyperalgesia. *J Pain*, 19 (5), pp. 476-486.
- Colloca, L. (2019). The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 59, pp. 191-211.
- Colloca, L. *et al.* (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154 (4), pp. 511-514.
- Elsenbruch, S.e Labrenz, F. (2018). Nocebo Effects and Experimental Models in Visceral Pain. *Int Rev Neurobiol*, 138, pp. 285-306.
- Fassler, M. *et al.* (2011). Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *Br J Gen Pract*, 61 (583), pp. 101-107.

Fent, R. *et al.* (2011). The use of pure and impure placebo interventions in primary care - a qualitative approach. *BMC Family Practice*, 12 (1), pp. 11.

Finniss, D. G. (2018). Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation. *Int Rev Neurobiol*, 139, pp. 1-27.

Frangos, E. *et al.* (2021). Neural effects of placebo analgesia in fibromyalgia patients and healthy individuals. *Pain*, 162 (2), pp. 641-652.

Gertsch, J. (2018). The Intricate Influence of the Placebo Effect on Medical Cannabis and Cannabinoids. *Med Cannabis Cannabinoids*, 1 (1), pp. 60-64.

Geuter, S., Koban, L.e Wager, T. D. (2017). The Cognitive Neuroscience of Placebo Effects: Concepts, Predictions, and Physiology. *Annu Rev Neurosci*, 40, pp. 167-188.

Gniß, S., Kappesser, J.e Hermann, C. (2020). Placebo effect in children: the role of expectation and learning. *Pain*, 161 (6), pp. 1191-1201.

Henrotin, Y., Marty, M.e Mobasheri, A. (2014). What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*, 78 (3), pp. 184-187.

Holmes, R. D., Tiwari, A. K.e Kennedy, J. L. (2016). Mechanisms of the placebo effect in pain and psychiatric disorders. *Pharmacogenomics J*, 16 (6), pp. 491-500.

Hooper, R. (1843). *Hooper's Medical Dictionary*. Willow Bend Books.

Hurst, P. *et al.* (2020). The Placebo and Nocebo effect on sports performance: A systematic review. *Eur J Sport Sci*, 20 (3), pp. 279-292.

Jütte, R. (2013). The early history of the placebo. *Complement Ther Med*, 21 (2), pp. 94-97.

Kirsch, I. (2019). Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Front Psychiatry*, 10, pp. 407.

Klinger, R. *et al.* (2018). Clinical Use of Placebo Effects in Patients With Pain Disorders. *Int Rev Neurobiol*, 139, pp. 107-128.

- Liu, X. *et al.* (2018). Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 52 (3), pp. 167-175.
- Louhiala, P., Hemila, H.e Puustinen, R. (2015). Impure placebo is a useless concept. *Theor Med Bioeth*, 36 (4), pp. 279-289.
- Lyra, A. *et al.* (2016). Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*, 22 (48), pp. 10631-10642.
- Meissner, K.e Linde, K. (2018). Are Blue Pills Better Than Green? How Treatment Features Modulate Placebo Effects. *Int Rev Neurobiol*, 139, pp. 357-378.
- Mestre, T. A. (2020). Nocebo and lessebo effects. *Int Rev Neurobiol*, 153, pp. 121-146.
- Ortega, Á. *et al.* (2022). Psycho-Neuro-Endocrine-Immunological Basis of the Placebo Effect: Potential Applications beyond Pain Therapy. *Int J Mol Sci*, 23 (8), pp.
- Ortiz, R., Chandros Hull, S.e Colloca, L. (2016). Patient attitudes about the clinical use of placebo: qualitative perspectives from a telephone survey. *BMJ Open*, 6 (4), pp. e011012.
- Pardo-Cabello, A. J., Manzano-Gamero, V.e Puche-Cañas, E. (2022). Placebo: a brief updated review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, pp. 1-14.
- Pontén, M. *et al.* (2020). Naltrexone during pain conditioning: A double-blind placebo-controlled experimental trial. *Mol Pain*, 16, pp. 1744806920927625.
- Požgain, I., Požgain, Z.e Degmečić, D. (2014). Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*, 26 (2), pp. 100-107.
- Qiu, Y., Mao, Z.e Yun, D. (2022). Can the add-on placebo effect augment the physical and mental health outcomes of exercise? A meta-analysis. *Appl Psychol Health Well Being*, 14 (2), pp. 483-498.
- Rojas-Mirquez, J. C. *et al.* (2014). Nocebo effect in randomized clinical trials of antidepressants in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Front Behav Neurosci*, 8, pp. 375.

Rossettini, G. *et al.* (2020). Context matters: the psychoneurobiological determinants of placebo, nocebo and context-related effects in physiotherapy. *Arch Physiother*, 10, pp. 11.

Salvatierra A. (2021). Placebo effect on muscle pain. A brief study on patient predisposition an expectations. *Neurol Res Surg*, 4(1), pp. 1-4.

Singh, J. A. *et al.* (2015). Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, pp. Cd005614.

The American Heritage® Dictionary of the English Language [Em. (2007). linha]. Disponível em <<https://ahdictionary.com/word/search.html?q=placebo+effect>> [Consultado em 21/05/2022].

Waber, R. L. *et al.* (2008). Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *Jama*, 299 (9), pp. 1016-1017.

Wan, X. *et al.* (2015). Assessing the expectations associated with pharmaceutical pill colour and shape. *Food Quality and Preference*, 45, pp. 171-182.

Weimer, K. *et al.* (2020). Editorial: Placebo and Nocebo Effects in Psychiatry and Beyond. *Front Psychiatry*, 11, pp. 801.

Weng, L. *et al.* (2022). Can placebo and nocebo effects generalize within pain modalities and across somatosensory sensations? *Pain*, 163 (3), pp. 548-559.

Zhang, W. (2019). The powerful placebo effect in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 37 Suppl 120 (5), pp. 118-123.